ATTI DEL CONVEGNO
IN CELEBRAZIONE DEL CENTENARIO DELLA MORTE DI

ASCANIO SOBRERO

Torino, 20-21 maggio 1988

SUPPLEMENTO AL VOL. 13 (1989) DELLA V SERIE DELLE
Memorie della Accademia delle Scienze di Torino
Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali

TORINO
ACCADEMIA DELLE SCIENZE
1989

ATTI DEL CONVEGNO
IN CELEBRAZIONE DEL CENTENARIO DELLA MORTE DI

ASCANIO SOBRERO

Torino, 20-21 maggio 1988

SUPPLEMENTO AL VOL. 13 (1989) DELLA V SERIE DELLE
Memorie della Accademia delle Scienze di Torino
Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali

TORINO
ACCADEMIA DELLE SCIENZE
1989

SILVIO ROMANO
Presidente dell'Accademia

DISCORSO INTRODUTTIVO

L'Accademia delle Scienze di Torino, di cui sono in corso varie iniziative per celebrare l'inizio del terzo secolo della sua attività, ha ritenuto di dedicare a figure di scienziati che con la loro opera hanno contribuito all'avanzamento delle scienze e delle conoscenze umane, cicli di conferenze miranti a far conoscere anche ai non addetti ai lavori, le tematiche in cui essi operarono ed i risultati da essi acquisiti.

Nell'ottica di questa filosofia di divulgazione, l'Accademia congiuntamente alla Società Chimica Italiana, ha ritenuto di dedicare alla figura di Ascanio Sobrero questi due giorni di lavoro. Ascanio Sobrero è gloria piemontese: nato a Casale Monferrato da famiglia originaria di Cavallermaggiore, ha operato a Torino dove ha effettuato scoperte di interesse mondiale. Ascanio Sobrero, Segretario perpetuo dell'Accademia, è noto soprattutto, anche fuori del campo chimico, per essere stato il primo a sintetizzare la nitroglicerina, composto che consentì, particolarmente ad opera di Alfredo Nobel, di realizzare gli esplosivi moderni; di questi esplosivi, oltre purtroppo l'impiego bellico, è doveroso ricordare quello nelle grandi opere civili della seconda metà del secolo scorso, impiego che rese possibile, tra l'altro, la realizzazione dei grandi trafori e della moderna rete viaria europea.

La figura di Ascanio Sobrero verrà in questo convegno ricordata anche per altri aspetti, primo tra i quali le applicazioni in terapia sia della nitroglicerina sia di altri prodotti da lui realizzati. Il convegno si articolerà, pertanto, in quattro interventi. Il primo, ad opera del Prof. Gaetano Di Modica, ordinario di Chimica industriale nella nostra Università e socio dell'Accademia, sulla vita e le opere di Ascanio Sobrero. Il secondo intervento sarà tenuto dal Dr. Anthony Bellamy, Direttore della Nobel di Stoccolma, che ci illustrerà l'evoluzione dell'esplosivista dalla nitroglicerina in poi. Nel terzo intervento il Prof. Erennio Rosettani, associato di cardiologia presso l'Università di Torino, descriverà le applicazioni terapeutiche delle scoperte di Sobrero e, infine, nel quarto, il prof. Luigi Cerruti, associato di Storia della Chimica nella nostra Università, parlerà della situazione della chimica ai tempi dello scienziato che stiamo onorando.

Prima di dare la parola al primo relatore, desidero ringraziare la Società chimica italiana per l'apporto dato alla realizzazione del Convegno, tutti gli intervenuti, quanti hanno aderito all'iniziativa, il comitato organizzatore ed i relatori, tra questi esprimo il vivo compiacimento e la riconoscenza più sincera al Dr. Bellamy, noto esponente della Chimica dei nitroderivati, la cui autorità in materia è nota a quanti operano nella chimica organica applicata ai prodotti esplodenti; egli da Stoccolma ha raggiunto Torino per partecipare alle nostre riunioni, durante le quali ci illustrerà l'evoluzione e lo stato delle conoscenze nel detto ramo. Un saluto particolare al discendente diretto di Ascanio Sobrero, l'ing. Paolo Bollini Marchisio della Predosa, che è qui fra noi.

Termino con l'augurio che i vostri lavori siano il più possibile proficui. Di ciò costituisce sicura garanzia il valore dei partecipanti. Agli illustri relatori, che hanno accolto l'invito di offrire al Convegno le loro esperienze di pensiero, è dovuta la ricchezza di questo incontro.

GAETANO DI MODICA

Vita e opere di Ascanio Sobrero

Sono molto onorato e particolarmente lieto di aprire con il mio intervento questo Convegno dedicato ad Ascanio SOBRERO, il cui scopo è di ricordare la figura di uno dei più eminenti chimici piemontesi del secolo scorso e attraverso questo di contribuire alla diffusione della conoscenza e alla creazione di una più corretta immagine della Chimica, oggetto oggi di una dissennata caccia alle streghe.

Il prof. Michele Giua, a cui ho avuto l'onore di succedere nella direzione dell'Istituto di Chimica Organica Industriale della nostra Università, ricordando Ascanio Sobrero in occasione dell'VIII° Congresso della Società Chimica Italiana tenuto a Torino nel 1958 rilevava come la storiografia ufficiale del nostro Paese riservi ben poco spazio a quanti operarono con successo nel campo della scienza, focalizzando l'attenzione su eventi e personaggi di ben maggiore input emotivo, sui grandi costruttori politici e militari dell'unità nazionale. Purtuttavia lo storico non può non rilevare l'interesse della stessa organizzazione statale allo sviluppo della tecnologia, intimamente legata in un processo osmotico a quello della scienza. Il motto stesso dell'Accademia compendia il bipolarismo scienza/tecnologia nel suo motto «Veritas et Utilitas» illuminante la duplice funzione di promozione dell'approfondimento della conoscenza e di controllo nell'applicazione.

La Chimica è ben presente nel contesto storico dell'800, come verrà ben più ampiamente illustrato dal collega Cerruti nel suo intervento di domani, e anche se la Cattedra di Chimica è stata l'ultima ad essere creata all'Università di Torino dopo Fisica e Farmacia, gli operatori in questa disciplina, scienziati e tecnologi, accolgono gli stimoli che vengono da oltrealpe sia nel piano speculativo che in quello applicativo. Ne fanno fede la sensibilità dello Stato nel promuovere iniziative, la nascita del primo impianto di acido solforico, utilizzante le piriti di Brosso, tuttora numero uno dei prodotti chimici.

In questo clima operano i chimici piemontesi e si esprimono le grandi figure della nostra Chimica dell'800, tra le quali, oltre al Sobrero, grande sperimentatore, è doveroso ricordare il grande teorico Amedeo Avogadro, il «legislatore delle molecole». Per un bizzarro disegno del destino

entrambi in origine non chimici: il primo laureato in leggi civili ed ecclesiastiche, il secondo in medicina. Entrambi fagocitati alla Chimica evidentemente per una naturale predisposizione, affascinati dall'interesse del campo di ricerca e sulla spinta di famigliari, il fratello per Avogadro, lo zio per Sobrero.

Di Ascanio Sobrero ricorre in questo mese di maggio il centenario della morte (morì il 26 maggio del 1888) e appare estremamente opportuno illustrarne l'opera e per l'interesse intrinseco della stessa e per le conseguenze che la sintesi della nitroglicerina ebbe non solo per l'industria chimica.

Un cenno alle origini è d'obbligo; per quanto riguarda il patronimico esistono in Piemonte alcuni ceppi di «Sobrero», uno dei quali nelle Langhe e un altro a Cavallermaggiore. L'origine del nome è incerta e una derivazione spagnola possibile (il «sobrero» è il sopranumero). Ascanio Sobrero deriva le sue origini dal ceppo di Cavallermaggiore da cui il padre, insegnante di matematica, si era trasferito a Casale Monferrato, e a Casale Ascanio nacque il 12 ottobre del 1812 e ivi fece i primi studi. Si trasferì poi a Torino per gli studi superiori, ove si laureò in Medicina e Chirurgia nel 1832/33, abilitandosi alla professione nel 1834. La carriera nell'ambito della medicina dura poco; la sua aspirazione all'insegnamento lo induce a sostenere l'esame di aggregazione all'Università nel 1836. Non venne dichiarato idoneo in circostanze in cui invidia e intrighi di colleghi ebbero parte determinante. Questo evento lo accorò fortemente tanto da indurlo ad abbandonare la medicina; la concomitanza della presenza in famiglia dello zio, il Barone Generale Carlo Raffaele Sobrero contribuì a favorire la sua naturale predisposizione alle scienze sperimentali e a orientarlo definitivamente alla Chimica.

Carlo Raffaele Sobrero, dopo una brillante carriera militare, era stato nominato direttore generale del Laboratorio Chimico dell'Arsenale di Torino e delle fonderie di cannoni dell'Arsenale. L'Arsenale era uno dei poli della cultura chimica piemontese, legato alle necessità belliche dello Stato Sabaudo che giustificavano le ricerche nel settore delle polveri e della metallurgia applicata alla fabbricazione dei cannoni. Nell'Arsenale operarono nomi di tutto rispetto quali il Saluzzo, uno dei fondatori dell'Accademia delle Scienze, il Morozzo, il Papacino d'Antoni. Il generale Sobrero, che nel corso dei suoi studi aveva avuto l'occasione di avvicinare e conoscere i più noti chimici europei (con Berzelius, svedese, aveva addirittura stabilito legami di amicizia) convinse il giovane nipote a dedicarsi totalmente alla chimica.

L'ambiente chimico torinese, ormai basato sulle teorie nuove del Lavoisier, introdotte e divulgate in Italia dal piemontese Giovanni Anto-

nio Giobert, era ricco di fermenti nuovi e di sperimentatori validissimi. La Chimica torinese aveva avuto finalmente con Napoleone la sua Cattedra universitaria e si era sganciata dalla sudditanza psicologica alla Medicina e alla Fisica che in un certo senso ne aveva tarpato le ali soprattutto in termini di filosofia di sviluppo. Il grande teorico Avogadro aveva contribuito a definire con chiarezza i concetti di atomo e di molecola sino allora piuttosto fumosi. La rivoluzione industriale, ormai un dato di fatto, richiedeva e contemporaneamente forniva nuovi prodotti; la semplificazione del linguaggio chimico contribuiva a facilitare gli scambi culturali. L'Alchimia era ormai un ricordo del passato ed era iniziato quel fecondo periodo, che durerà oltre un secolo, di accumulo di dati sperimentali riproducibili su cui si baserà la costruzione delle teorie della Chimica moderna.

Sobrero accettò i consigli dello zio e iniziò il suo tirocinio chimico in Torino sotto la guida dei Prof.ri Michelotti e Lavini. Dopo alcuni anni, la grande decisione: nel 1840 affronta con coraggio e sacrificio suo e della famiglia il viaggio a Parigi e la frequentazione alla Sorbona dei corsi universitari colà esistenti in fisica, mineralogia, geologia e naturalmente in chimica, particolarmente nel Laboratorio di Dumas e Pelouze, aggregandosi a quest'ultimo. Pelouze era un valido sperimentatore, particolarmente interessato all'azione dell'acido nitrico sulle sostanze organiche. Sobrero collabora con lui e raccoglie, oltre a una esperienza chimica che sarà determinante, sia in campo sintetico che in quello analitico, elementi che gli serviranno poi per i suoi studi sui nitroderivati. Nei tre anni di permanenza a Parigi, oltre a perfezionarsi nella manualità di sperimentatore e ad approfondire le sue conoscenze teoriche, trova il tempo di tradurre in francese dal tedesco un trattato di chimica analitica «Die Probirkunst mit den Lötrohr» (Traité des essais au chalumau) e, in collaborazione con il francese Barresvil, preparatore al Collegio di Francia, di pubblicare un saggio «Appendice à tous les traités d'analyse chimique».

All'inizio del 1843 termina il suo tirocinio francese e si reca a Giessen in Germania, ove il grande chimico tedesco Liebig aveva fondato una scuola di chimica alla quale si formeranno i tecnici che costituiranno il nerbo della chimica e dell'industria chimica tedesca. Un delizioso quadretto riproduce l'ambiente in cui baffuti e barbuti chimici in redingote e tubino operano con attrezzature di impostazione già moderna.

A Giessen Sobrero perfeziona e completa le sue conoscenze traendo grande giovamento anche dai consigli del maestro cui sarà legato da amicizia e da reciproca stima come già con il Pelouze, come appare da un carteggio estremamente interessante.

Al rientro a Torino, a fine '43, Sobrero poteva quindi contare su un bagaglio vastissimo di conoscenze teoriche e pratiche. Riprese la collaborazione con il Lavini e finalmente nel 1845 gli viene assegnata la cattedra di Chimica nella Scuola di Meccanica e di Chimica Applicata alle Arti, creata dalla Regia Camera di Agricoltura e Commercio con finalità più spiccatamente applicative per dare impulso alle industrie piemontesi. Nel 1848 diviene professore applicato di Chimica Generale all'Università di Torino e poi Professore Effettivo di Chimica Applicata alle Arti, nei locali di via San Francesco da Paola.

Nel 1857 si rende libera la Cattedra di Chimica Generale dell'Università cui il Sobrero aspirava anche per liberarsi dal gravoso e noioso lavoro di analisi legato alla Chimica Applicata che la sua carica comportava e che la burocrazia dell'epoca gli imponeva. Gli fu preferito Raffaele Piria, per altro uno dei più valenti chimici italiani dell'epoca, il cui nome è legato a interessanti reazioni della Chimica Organica, fuoriuscito calabrese, comandante del Battaglione Studenti alla battaglia di Curtatone; il Sobrero ebbe un'altra grossa delusione di cui fece carico all'amico Giovanni Lanza, con il quale si riconciliò solo dopo oltre vent'anni.

Finalmente nel 1859, a seguito di una legge della Pubblica Istruzione, l'iter scolastico degli ingegneri fu diviso in due stadi: il primo di carattere teorico e propedeutico ancora legato all'Università, il secondo più applicativo, ad una Scuola di Applicazione per gli Ingegneri cui si diede come sede il Palazzo del Valentino e che costituirà il nucleo iniziale del nostro Politecnico. Nell'ambito di questa Scuola fu creata la Cattedra di Chimica Docimastica che fu affidata appunto al Sobrero, e che questi mantenne tra il generale plauso e consenso sino al 1882. Nel 1877 fu fondata dal Municipio di Torino, a seguito di un lascito, la cosiddetta Scuola Cavour per l'insegnamento della Chimica ad operai ed artigiani che Sobrero organizzò e di cui fu il primo presidente.

Fu membro dell'Accademia delle Scienze di Torino dal 1844 e ne divenne Segretario aggiunto e poi Segretario Perpetuo, membro e poi Presidente dell'Accademia di Agricoltura dal 1851, Consigliere Comunale nel 1879 e Assessore all'Igiene; in tale veste contribuì in modo determinante a dare un assetto al servizio chimico presso l'Ufficio di Igiene (esiste un suo studio sulla rete fognaria di Torino estremamente interessante). Ebbe inoltre l'incarico di insegnare la Chimica a Umberto I e al Duca d'Aosta. Come membro dell'Accademia delle Scienze fece parte di molte Commissioni per i giudizi preventivi sul valore e sulla convenienza di molte richieste di «privilegio» come allora si chiamavano i brevetti, cui l'Accademia era deputata come compito istituzionale.

Fece parte delle Commissioni per la Pubblica Esposizione dei Pro-

dotti delle industrie nazionali nel 1844 e nel 1850 e per quella Universale di Londra nel 1851. Fu Presidente della Commissione delle Industrie Chimiche all'Esposizione Nazionale di Torino nel 1884. Numerosi furono i riconoscimenti al suo operato da parte di Accademie e Società Scientifiche nazionali e straniere.

Nell'ambito della sua attività didattica è doveroso ancora ricordare oltre le già citate, la traduzione dal tedesco di un celebre trattato di Chimica Analitica del Fresenius, un suo «Manuale di Chimica Applicata alle Arti» in quattro volumi e le «Lezioni di Chimica Docimastica» tenute alla Scuola per gli Ingegneri.

E veniamo al Sobrero sperimentale: i suoi numerosi lavori furono pubblicati principalmente nelle Memorie e negli Atti delle Accademie delle Scienze e di Agricoltura di Torino e in molti importanti giornali chimici francesi e tedeschi.

Il principale filone di ricerca, anche per le conseguenze che ebbe a livello planetario è senza dubbio quello relativo alla nitroglicerina ed ai nitroderivati; purtuttavia anche se di minore peso la scoperta del guaiacolo e la sintesi del sobrerolo presentano un notevole interesse. L'eterogeneità facilmente evidenziabile dalla sua produzione scientifica è indicativa del temperamento del ricercatore interessato e attento a diversi settori della Chimica e dell'epoca improntata alla filosofia dell'accumulo di dati sperimentali.

Che l'acido nitrico reagisse con sostanze organiche talvolta con esiti esplosivi era noto; l'acido picrico era stato sintetizzato nel 1771 da Woulfe, Giobert nel 1793 aveva osservato una energica esplosione facendo agire l'acido nitrico sull'alcol etilico. Altri avevano preparato derivati nitrici di composti organici vari per lo più osservando energiche ossidazioni. Molta incertezza peraltro rimaneva soprattutto nel definire i prodotti che da tali reazioni si ottenevano. L'ambiente in cui si era trovato a operare Sobrero a Parigi nel Laboratorio di Pelouze era un ambiente «nitrico» come ebbe a definirlo Guareschi. Si nitrava un po' tutto: amido, legno, cotone, lino, canapa, resine, gomme. Da questa sorta di antro di Vulcano si irradiarono in Europa i chimici che ivi avevano iniziato le loro ricerche. Fu abbastanza determinante il fatto che uno di essi, Schönbein, a Basilea nel 1846 realizzasse per azione dell'acido nitrico in presenza di acido solforico sul cotone un prodotto esplodente, il fulmicotone. Schönbein brevettò il procedimento, dandone poi comunicazione all'Accademia delle Scienze francese. Sobrero era a conoscenza del fatto che l'acido nitrico agisse sulla glicerina ossidandola ad acido ossalico, come aveva dimostrato il suo maestro Pelouze e inoltre egli stesso aveva già sperimentato l'azione dell'acido nitrico su sostanze organiche

sin dal 1842 (in particolare sull'olio volatile di betulla [1]) e poi nel 1844 e '45 a Torino, come risulta da due comunicazioni all'Accademia delle Scienze di Torino nel 1845 [2] [3].

L'esperienza del campo specifico, lo stimolo della scoperta di Schönbein furono evidentemente il deterrente per l'ulteriore passo avanti: la sperimentazione di miscele nitranti di acido nitrico e acido solforico in varie condizioni che portarono, riteniamo sul finire del 1846 o ai primi del '47, a ottenere la nitroglicerina e una serie di altri prodotti esplodenti come la nitromannite, il nitrosaccarosio, il nitrolattosio. Non è chiaro se le sintesi anzidette siano state eseguite nei Laboratori dell'Arsenale o in quelli della Scuola di Meccanica e Chimica Applicata alle Arti. Della nitroglicerina preparò addirittura un campione di 300 g senza inconvenienti, che presentò fra la generale titubanza ai Colleghi dell'Accademia. Il fatto che non si verificarono esplosioni durante la preparazione e la manipolazione del prodotto è chiaramente indicativo di quanto fosse ottima e accurata la sua tecnica di sperimentatore.

Della scoperta Sobrero diede notizia in una lettera a Pelouze, riportata nei Comptes Rendus dell'Accademia di Francia, che può essere considerata l'atto di nascita di questo esplosivo [4].

Il grande merito di Sobrero non sta soltanto nell'aver realizzato la sintesi del prodotto, ma di averne anche definito la natura di estere dell'acido nitrico e non di nitroderivato, e inoltre di rilevare (come evidenzia già nella comunicazione a Pelouze, e riprende con rigore medico in altre pubblicazioni) l'effetto sull'organismo, effetto che fu ripreso e studiato già sin dalla metà del secolo scorso e che portò, come sentiremo nella conferenza del Prof. Rosettani, all'utilizzo in terapia della nitroglicerina.

A queste prime notizie fa seguito una nota più completa apparsa nel 1847 nelle Memorie dell'Accademia delle Scienze di Torino in cui indicando il nuovo composto con il termine di «piroglicerina» o «glicerina fulminante», ne descrive con estrema accuratezza le caratteristiche e il comportamento [5] [6] [7].

Il tema nitrazione è ripreso da Sobrero in alcune altre comunicazioni [8] [9] in cui si riportano piccole modifiche del metodo di preparazione e si descrivono altri esteri nitrici con caratteristiche esplodenti; in particolare la nota che appare sempre all'Accademia delle Scienze di Torino nel 1869 [10] si può considerare riassuntiva e puntualizzante dell'opera di Sobrero in questo campo.

In effetti, come succede nell'occasione di scoperte importanti, anche per le difficoltà di comunicazione tra i vari centri di cultura chimica, molte inesattezze furono riportate a proposito della sintesi di Sobrero.

Chi fu sempre corretto nel riconoscere a Sobrero i suoi giusti meriti fu Alfredo Nobel, che, con moderno spirito imprenditoriale, si mise a produrre la nitroglicerina in diversi paesi europei. A Nobel va anche il merito di aver scoperto il modo di stabilizzare la nitroglicerina formulando le moderne polveri esplosive, a partire dalla dinamite. Il Nobel richiese la collaborazione di Sobrero alla messa in funzione del dinamitificio di Avigliana.

Se il lavoro sui nitroderivati è senza dubbio quello di maggior peso per le conseguenze che ne derivarono, sotto il profilo più squisitamente chimico la sintesi del «sobrerolo» è certamente di grande rilievo.

Il lavoro descritto in una nota apparsa nel 1851 nei Comptes Rendus dell'Accademia di Francia e negli Annalen [11] si riferisce all'ottenimento di un composto nuovo mediante l'azione della luce sull'essenza di Trementina. È una nota di due pagine in cui si descrivono l'esperimento e i risultati. La tecnica è senza dubbio di avanguardia ed estremamente raffinata ed elegante. Sobrero studia l'azione dell'ossigeno puro sull'essenza di trementina sotto l'effetto della luce solare; si tratta di uno dei primi lavori di fotochimica.

Il composto ottenuto, l'idrato di pinolo, e i suoi derivati, furono poi oggetto di studio da parte del chimico inglese Armstrong che nel 1891 propose di chiamare l'idrato di pinolo «sobrerolo» in onore dello scopritore. Al sobrerolo il destino riservò un posto di rilievo, anche se non paragonabile a quello della nitroglicerina, visto che ancor oggi è impiegato largamente come broncodilatatore e stimolante respiratorio.

Infine la separazione del guajacolo per distillazione secca della resina di guajaco fu fatta all'epoca della permanenza a Giessen [12] e rientra nella tematica più generale di isolamento e definizione di composti chimici da sostanze naturali allora molto in voga tra i chimici organici. Anche il guajacolo ha avuto per molti anni applicazione nelle affezioni polmonari.

Numerose altre pubblicazioni di Sobrero sono indicative della varietà dei suoi interessi; dalle sostanze naturali ad argomenti di chimica applicata, l'idraulicità della giobertite, le porcellane magnesiache di Vinovo, i metodi di conservazione dei legnami, argomenti di chimica inorganica molti dei quali in collaborazione con Selmi, altro grande nome della chimica italiana dell'ottocento, anch'esso fuoriuscito da Modena, che aveva trovato in Torino asilo e possibilità di lavoro.

L'esame delle pubblicazioni di Sobrero [13] fornisce un quadro interessante non solo della persona ma del momento. Purtroppo Sobrero non fu aiutato dall'ambiente in cui operava; fu certamente un peccato che fosse distratto dal seguire i suoi filoni di ricerca dalle incombenze

analitiche che la burocrazia del tempo gli imponevano, relegandolo ingiustamente con danno del Paese e delle Scienza a un ruolo di servizi poco gratificante e mal sopportato. Con tutto ciò egli operò sempre con grande correttezza professionale e abnegazione, non esimendosi peraltro di mandare a quel paese il grande Cavour che richiedeva da lui l'analisi di un guano!

È indubbio che l'opera di Sobrero va oltre il valore delle sue scoperte. Se la Chimica Applicata si sviluppò in Piemonte con grande vantaggio dell'industria, il merito è in gran parte attribuibile a Sobrero. Il suo trattato di Chimica Applicata alle Arti fu il primo nel suo genere pubblicato in Italia e tra i pochi pubblicati anche all'estero.

Per celebrare degnamente il centenario della nascita l'Associazione Chimica Industriale di Torino commissionò agli scultori Biscarra e Ceragioli il monumento che fu inaugurato con solenne cerimonia di fronte a Porta Susa, raccogliendo i fondi con pubblica sottoscrizione cui aderirono i più bei nomi della cultura e della imprenditoria non solo piemontese (gli eredi Nobel contribuirono con ben 5.000 lire di allora!). Fu coniata una medaglia commemorativa e nella sede dell'Accademia delle Scienze di Torino fu tenuta una solenne commemorazione nel maggio del 1914.

Dall'esame del materiale a mia disposizione, per buona parte del quale, particolarmente riferentesi alla celebrazione suddetta, ringrazio gli amici ing. Paolo Bollini della Predosa, che di Ascanio Sobrero è il discendente diretto, e l'ing. Carlo Sobrero, pronipote dell'omonimo zio Generale, emerge una figura di studioso e gentiluomo a cui non solo la chimica italiana è fortemente debitrice del progredire sul cammino irrinunciabile del divenire umano.

Bibliografia

[1] *Sur l'huile volatile de bouleau.* Journal de Pharmacie et Chimie Parigi 1842.

[2] *Nota sui prodotti di decomposizione dell'etere nitroso sotto l'influenza del calore.* Mem. R. Accademia delle Scienze di Torino 1845, serie II, T VII, pag. 54-55.

[3] *Faits pour servir à l'histoire de l'action de l'acide nitrique sur les corps organiques non azotés.* Mem. R. Accademia delle Scienze Torino 1845, serie II, T VIII, 265-274.

[4] *Sur plusieurs composés détonants produits avec l'acide nitrique et le sucre, la dextrine, la lactine, la mannite, la glycerine.* Comptes Rendus Acc. de France 1847, XXIV, 247-248.

[5] *Sopra alcuni nuovi composti fulminanti ottenuti col mezzo dell'azione dell'acido nitrico sulle sostanze organiche vegetali.* Mem. R. Acc. Sci. Torino, 1847, X, 195-201.

[6] *Sulla glicerina fulminante o piroglicerina.* Raccolta Fisico-Chimica Italiana, Venezia 1848.

[7] *Nota sullo zucchero fulminante.* Mem. R. Acc. Sci. Torino, 1849, X, 54-55.

[8] *Sur la mannite nitrique.* Comptes Rendus Acc. France 1847, XXV, 120-121. Annalen vol. 64 - pag. 397.

[9] *Sur la pyroglyecerine.* Repertoire de Chimie Appliqué, Parigi 1860, II, 400-401.

[10] *Alcuni appunti riguardanti la nitroglicerina, la nitromannite e la cellulosa nitrica.* Atti Acc. Sci. Torino 1869, V, 665-682.

[11] *Note sur un nouveau composé d'huile volatile de Térébenthine.* Comptes Rendus Acc. France 1851, XXXIII, 66-67.

[12] *Sur l'acide pyrigaïque produit de la distillation de la résine de Gayac.* Comptes Rendus Acc. France 1843.

[13] Per una bibliografia completa vedi: *Ascanio Sobrero*, note biografiche lette alla R. Accademia di Agricoltura di Torino nella seduta del 24/12/1888.
v. Molinari E. - Quartieri F.: Ricorrendo il centenario della nascita (1812-1912) e il 25° anno (1888-1913) della morte di Ascanio Sobrero scopritore della nitroglicerina. Pubblicazione della Soc. It. Prodotti Esplodenti di Milano - Ulrico Hoepli Editore Milano.
v. Memorie scelte di Ascanio Sobrero pubblicate dalla Associazione Chimica Industriale di Torino UTET Torino 1914.
v. Giua Michele: L'opera di Ascanio Sobrero. Atti dell'VIII Congresso della Società Chimica Italiana - Torino 1958.

ANTHONY BELLAMY *

The development of nitroglycerine as an explosive

To put Ascanio Sobrero's (1812) discovery of nitroglycerine into perspective we must begin with the discovery, a little earlier, of nitrocellulose. Several chemists had shown that treatment of cotton, and other related substances, with nitric acid or mixture of nitric and sulphuric acids gave a highly explosive substance which became known as gun-cotton. There was however a controversy over the nature of gun-cotton; some held that the change which had occurred in the cotton was a chemical one (substitution) whilst others held that the cotton fibres had simply absorbed the nitric acid. The latter view is easy to understand because nitrocellulose and cotton cellulose look almost identical. The French chemist Prof. T.J. Pelouze was one of those who supported the chemical change viewpoint, and he suggested to his former pupil Sobrero that strong evidence for that view would be obtained if nitration of the chemically similar glycerine also gave an explosive product. Glycerine, being a liquid, could hardly absorb and retain nitric acid. And so Sobrero began his experiments in Torino (autumn 1846) which led to him reporting his successful synthesis of nitroglycerine to the Academy of Science in Torino in February 1847. He was 34 years old at the time. Although the original idea may not have been his own, Sobrero's achievement was nevertheless monumental. Naturally he expected the product to be explosive, but who would have guessed that it would be so sensitive to detonation. Many since have lost their lives in the production and use of nitroglycerine, either through ignorance, carelessness or accident, but Sobrero survived to report his discovery.

His preparative method (fig.1), presumably after many less successful attempts, involved adding dropwise 1 volume of glycerine to a cooled mixture (below 0°C) of 4 volumes of concentrated H_2SO_4 and 2 volumes of 95% HNO_3, and pouring the resulting homogeneous solution into an excess (50 volumes) of water. The nitroglycerine produced sank to the bottom as an oil, which was then separated and washed whith more water to free the product from the adherent acid. I do not know

(*) Nobel Chemicals, Nobel Industries Sweden, S-69185 Karlskoga, Sweden.

the yield of nitroglycerine which Sobrero obtained, but subsequent studies showed that it must have been around 80%.

Sobrero studied the physical, chemical and physiological properties of his new material, and although he was well aware of its properties as an explosive (Fig. 2), he considered it would be too dangerous to manufacture and handle. Other chemists repeated and confirmed Sobrero's work, but no significant developments in the use of nitroglycerine occurred until Alfred Nobel (1833-1896) took up the challenge.

Alfred Nobel's father was well known as an engineer and inventor, and was particularly interested in explosives. In 1859 he sent his son Alfred, who was then 17 years old, to Paris to further his scientific education, not surprisingly under the guidance of Prof. Pelouze. Alfred remained in Paris for 1 year and during that period met Ascanio Sobrero. This meeting and the year and during that period met Ascanio Sobrero. This meeting and the year in Paris were no doubt strong influences upon Alfred's future activities.

Back in Sweden, the Nobel family, father and 4 sons, set about taming nitroglycerine for use in mining and quarrying. Using what was basically Sobrero's method, they increased the scale of the synthesis from grams to kilograms. As with the scaling up of most reactions, the removal of heat was a serious problem. But it was not perhaps the most difficult. The major probem with nitroglycerine as an explosive was getting it to detonate properly — often it would explode without releasing all the available energy, sometimes it would merely burn. Alfred Nobel's first major achievement, some believe his greatest, was published in a series of patents dated 1864-65 for a detonator which would effect efficient detonation of nitroglycerine. Nobel's detonator was simply a metal tube with a wooden stopper, originally containing black powder but subsequently mercury fulminate. The detonator, after being placed in contact with the explosive, was set off by means of a fuse passing through the wooden stopper.

For the moment we shall leave the development of the manufacture of nitroglycerine itself, and pursue the development of the explosive. It became apparent very early on that pure nitroglycerine could not be transported without great risk. Many accidents occurred during transportation. Nobel's partial solution to this problem was to mix the nitroglycerine with 15-20% of methyl alcohol to give a liquid which was much less sensitive to mechanical shock and could be transported relatively problem-free.

Before use, the liquid was diluted with water, whereupon the nitroglycerine separated out, sank to the bottom and the alcohol-water mix-

ture could be decanted. Such a recovery process was somewhat messy and any spilled alcohol-nitroglycerine mixture rapidly lost its methyl alcohol by evaporation leaving a dangerous coating of the explosive on the ground. In the USA around the same time, Mowbray, who supplied nitroglycerine for mining and engineering projects, always transported nitroglycerine in the frozen state, frozen nitroglycerine being much less sensitive to mechanical shock. The frozen explosive was subsequently thawed before use.

Despite all attempts to transport and use nitroglycerine in the safest possible way, accidents continued to occur with a disturbing loss of life. The situation became so intolerable that some countries completely banned the use of nitroglycerine. In others, the transport of nitroglycerine was severly restricted. The Nobel family itself was not immune to the dangers involved. On 3 September 1864 an explosion occurred in their wooden laboratory, which was situated in the garden of their house at Heleneborg, on the outskirts of Stockolm. It was heard over the whole city. Five people were killed, including Alfred's youngest brother, who was then 21 years old and who is believed to have been experimenting with the manufacture of nitroglycerine at the time. The laboratory was totally destroyed, and windows and roof-tiles on the main building were shattered. Alfred was in the main building and received facial injuries from splinters of glass and wood.

The father, who was not present at the time of the accident, suffered a stroke 1 month later, presumably from shock, and never recovered. 150 kg nitroglycerine which was awaiting delivery miraculously did not explode, but burned for several hours. It was subsequently forbidden to work with nitroglycerine in an inhabited area in Sweden. Nobel therefore temporarily continued production on a barge anchored in Lake Malaren to the west of Stockolm.

Many now believe that Nobel was not fully aware of the dangers involved in working with nitroglycerine. He had made many claims for nitroglycerine as an explosive which he had found increasingly difficult to fulfill, and he had persuased a lot of people to invest money in his projects. But he soon came to realise that unless some radical action was taken, nitroglycerine would have no future at all.

Perhaps prompted by father's earlier work with mixtures of nitroglycerine and black powder, Nobel began searching for a porous material which would absorb nitroglycerine without diminishing its explosive capacity (Fig. 3). Of the many materials which he tested (porous silica, paper, paper pulp, wood waste, brick dust, coal, dry clay etc), kieselguhr (a species of diatomaceous earth readily available around one of

his production plants near Hanover) came closest to the ideal — it was chemically inert, it would easily absorb up to 3 times its weight of nitroglycerine, the resulting putty-like substance could be shaped into sticks ready for the user to put straight into the bore-hole, and while it was sensitive to shock it could still be detonated by a blasting cap. And so the first *dynamite* was born (1867). Very soon others, no doubt trying to jump onto the bandwagon and at the same time trying to avoid Nobel's patents, were experimenting with other composition. Although Nobel's dynamite removed most of the problems associated with the use of pure nitroglycerine, it was not quite the perfect solution. Because 25% of his dynamite was non-explosive, the explosive effect was correspondingly less than that of pure nitroglycerine. Before very long, two groups of dynamites were being developed:
(a) dynamites with an inert absorbent eg kieselguhr dynamite,
(b) dynamites with an active absorbent.

The active absorbent can be an explosive itself eg nitrates (Na, K, NH_4), chlorates, black powder, but it may also be a non-explosive under ordinary conditions eg sawdust, sugar, coal, which in the presence of a powerful explosive like nitroglycerine contributes to the energy release by being converted to products like CO_2 and H_2O. The explosive power of the dynamite can often be regulated by reducing its nitroglycerine content, but in the cases with an inert absorbent there is a lower limit below which the mixture becomes undetonatable.

Nobel continued his own search for a dynamite which retained the full power of nitroglycerine, and 8 years later, almost by accident, he hit upon the solution. He had earlier tried to dissolve gun-cotton (%N > 12.3) in nitroglycerine and found it to be insufficiently soluble. One day, whilst working in the laboratory, he cut his finger and treated it, as was the practice at that time, with collodion, a nitrated cellulose with lower %N than gun-cotton (< 12.3%). The cut finger kept him awake that night, and in the early hours the idea of trying collodion with nitroglycerine came to him. At 4.00am he went down to the laboratory and began experimenting. By the times his assistant arrived in the morning, the first *blasting gelatine* (gelignite) had been prepared. But it took a further 2 years work and over 250 tests before Nobel had prepared a material with the characteristics he was looking for (1875). As the name indicates blasting gelatine is a gel-like material, the consistency depending upon the amount of nitrocellulose dissolved in the nitroglycerine (usually 7-10%, %N > 11). Unlike many other dynamites, it does not absorb water and is almost unaffected by immersion in water. It also resists freezing better than the other dynamites. It was indeed a product

to be proud of and Nobel wasted no time in travelling around the world, promoting his product and setting up factories in various countries for the production of nitroglycerine, dynamites and blasting gelatine. (Fig. 4 and 5).

A further problem remained to be overcome to perfect the characteristics of dynamites. Nitroglycerine has a relatively high freezing point ral group of smokeless powders which replaced black powder. They consist basically of nitroglycerine and soluble nitrocellulose (low %N), but with a much higher proportion of nitrocellulose (50 and 37% respectively). Instead of exploding when initiated, they possess the ability to burn rapidly and uniformly. Italy was the first country to adopt Nobel's ballistite for military use. A plant for its production in Italy, at Avigliana, was begun in 1889, and shortly thereafter Nobel sold out his Italian patent.

A further problem remained to be overcome to perfect the characteristics of dynamites. Nitroglycerine has a relatively hig freezing point (+13°C), and although frozen pure nitroglycerine is less sensitive to shock than the liquid, when nitroglycerine is incorporated into a gel (dynamites) freezing and thawing causes the nitroglycerine to separate from the gel. Ungelled nitroglycerine results and the mixture becomes much more shock sensitive. The solution to this problem lay in finding additives which would lower the freezing point sufficiently without diminishing the explosive performance (Fig. 7). Historically, the addition of either glycerine dinitrate or the dinitrate of chloropropanediol was used to this end, but in more recent times the addition of diglycerine tetranitrate, glycol dinitrate or diglycol dinitrate have been found to be more satisfactory, specially glycol dinitrate.

Returning now to the production of nitroglycerine itself, the major problems associated with the nitration of glycerine are:

1. Controlling the reaction in order to minimise the exothermic decomposition of the product - adeguate temperature control (cooling, stirring), composition of the mixture.
2. Separation and purification of the product - initially drowned in water before separation, subsequently separated directly from the spent acid.
3. Stabilising the spent acid if the nitroglycerine is separated directly - a few percent of the product remains dissolved or as an emulsion which can subsequently decompose exothermically.
4. Handling a very shock-sensitive liquid product at all stages of the production.

The important developments can be represented by the following pro-

cesses:

1. Batch process - reaction mixture drowned in water before separation (Sobrero, Nobel, others).
2. Batch process - nitroglycerine separated directly from the spent acid (Nobel and others).
3. Continuous process (Nobel 1866, Schmid 1927, Biazzi 1935).
4. Continuous process with injector nitration (Nilssen and Brunnberg 1950s).

These developments enabled the scale of nitroglycerine production to be increased from a few kilograms (batch process) to 500-1000 kg/h (Schmid, Biazzi, and injector processes). A Biazzi plant in Australia produces 2000-3000 kg/h.

The reactants used today are basically those originally used by Sobrero, and the proportions are not very different either (Fig. 8), but in the interest of safety the purity specifications are higher. The reaction conditions however are rather different, especially the temperature (45-50°C in the injector process).

1. Batch process - drowning reaction mixture in water. Sobrero.
2. Batch process - direct separation of nitroglycerine. Gravity operation.

   Nobel nitrator (patent 1866) - cooling coils, mixing by compressed air.

   Nathan, Thomson and Rintoul process (1901) - more cooling coils, nitrator also used as separator - nitroglycerine (upper layer) displaced upwards by running in more spent acid from below.
3. Continuous processes.

   Nobel (1866) - double flow into a perforated funnel.

   Rudberg (1866) - double flow into a cooled, stepped channel.

   Schmid (1927, subsequently developed by Meissner) - continuous nitration and continuous separation and washing of product. Hold-up time 30-45 min.

   Biazzi (1935) - improved safety control, tangential separators - only 4% of an hour's output is at a critical stage at any time; the rest is in the form of a safe water-emulsion.
4. Injector nitration.

   Nilssen and Brunnberg (1959) - old idea (Maxim 1891 and Evers 1902). The flow of glycerine is controlled by the flow of acid - high degree of safety. Ratio of nitrating acid (at O° C) to glycerine (at 60°C) is high (12:1) but most is recycled. Reaction temperature 45-50°C. Cooling begins about 0.5s after mixing, to 15°C in 80-90s.

   Nitroglycerine is separated in the following 30s (centrifugal separator 3200rpm). Thereafter the nitroglycerine is handled as a water-

emulsion. Only 3.5 kg nitroglycerine is in the separator at any time.

Despite enormous safety improvements, accidents still happen, but now with considerably reduced loss of life and injury (Fig.9).

One can but admire people like Sobrero who were the pioneers with these dangerous entities, but who had sufficient sense of respect and caution to enable them to survive where many would have perished, and indeed have done so.

Figure 1 - *Preparation of nitroglycerine by Sobrero.*

	vol.	wt%
100% H_2SO_4	4	71.0
95% HNO_3	2	27.5
H_2O	—	1.5
glycerine	1	—

$$C_3H_5(OH)_3 + 3\,HNO_3 \rightarrow C_3H_5(NO_3)_3 + 3\,H_2O$$

$$\begin{array}{c} CH_2OH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2OH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CH_2ONO_2 \\ | \\ CHONO_2 \\ | \\ CH_2ONO_2 \end{array}$$

glycerine — nitroglycerine, ~ 80% (glycerine trinitrate)

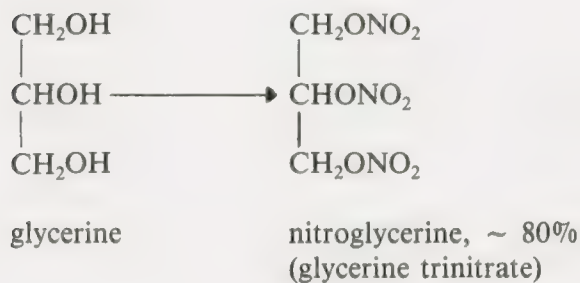



Figure 2 - *Properties of nitroglycerine.*

Clear, colourless liquid (d 1.59 gcm^{-3}).

Solidification temperature +13°C

Insoluble in water, soluble in most organic solvents

Sensitivity to shock:
50% chance of explosion with a shock of 0.11 kgm/cm^{-2} (liquid) or 0.65 kgm/cm^{-2} (solid)

Detonation velocity: liquid 1000-8000 ms^{-1} - solid 8000 ms^{-1}

Figure 3

NITROGLYCERINE

↓ Absorbent

DYNAMITES

Inert absorbent	*Active absorbent*	
	Combustible	*Explosive*
eg kieselguhr	eg charcoal, sawdust	eg nitrates, chlorates (can also contain combustible material)
% nitroglycerine usually quite high	% nitroglycerine usually quite high	% nytroglycerine may be as low as 5%
less powerful than pure nitroglycerine	can be more powerful than dynamites with inert absorbents	can be more powerful than pure nitroglycerine

Figure 4 - *Development of dynamite production* *

1867 (introduction): 11 tons - Vinterviken (Sweden), Lysaker (Norway), Krummel (Germany)

1877: 5,000 tons - 16 factories

1886 (Nobel's death): 66,500 tons - 93 factories

1911; 80,000 tons - 50 factories in Europe, 25 factories outside Europe - 15,000 workers

1929: 170,000 tons

* Reference: «Alfred Nobel», E. Bergengren (Nelson 1962), Ch 16.

Figura 5 - *Nobel factories in 1896**

Country	Number of factories	Production of dynamite/tons
Sweden	5	600
Norway	2	
Germany	23	10,300
Austria-Hungary	6	2,300
France	7	1,500
Belgium	3	450
Spain	10	5,000
Portugal	1	
Switzerland	1	600
Italy	1	525
Greece	1	175
Great Britain	8	8,100
Canada	3	5,000
South Africa	2	8,000
Russia-Finland	3	500
USA	6	20,000
Brasil	1	2,000
Venezuela	1	
Australia	1	600
Miscellaneous	6	850
	93	66,500

* Reference: «Alfred Nobel», E. Bergengren (Nelson 1962), Ch 16.

Figure 6 - *Propellants (Smokeless powders)*

	Ballistite (Nobel)	Cordite (Britain)
% nitroglycerine	50	58
% nitrocellulose	50	37
% others	—	5 (mineral jelly)

Figure 7 - *Additives to lower the freezing point of nitroglycerine*

$$\begin{array}{l} CH_2ONO_2 \\ | \\ CH_2OH \\ | \\ CH_2ONO_2 \end{array} + \begin{array}{l} CH_2ONO_2 \\ | \\ CHONO_2 \\ | \\ CH_2OH \end{array}$$

glycerine dinitrate

$$\begin{array}{l} CH_2ONO_2 \\ | \\ CHCl \\ | \\ CH_2ONO_2 \end{array} + \begin{array}{l} CH_2ONO_2 \\ | \\ CHONO_2 \\ | \\ CH_2Cl \end{array}$$

chloropropanediol dinitrate

$$O_2N\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}\underset{}{\overset{ONO_2}{\overset{|}{C}}}H\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}\overset{ONO_2}{\overset{|}{C}}H\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}NO_2$$

diglycerine tetranitrate

$$\begin{array}{l} CH_2ONO_2 \\ | \\ CH_2ONO_2 \end{array}$$

glycol dinitrate

$$O_2N\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}NO_2$$

diglycol dinitrate

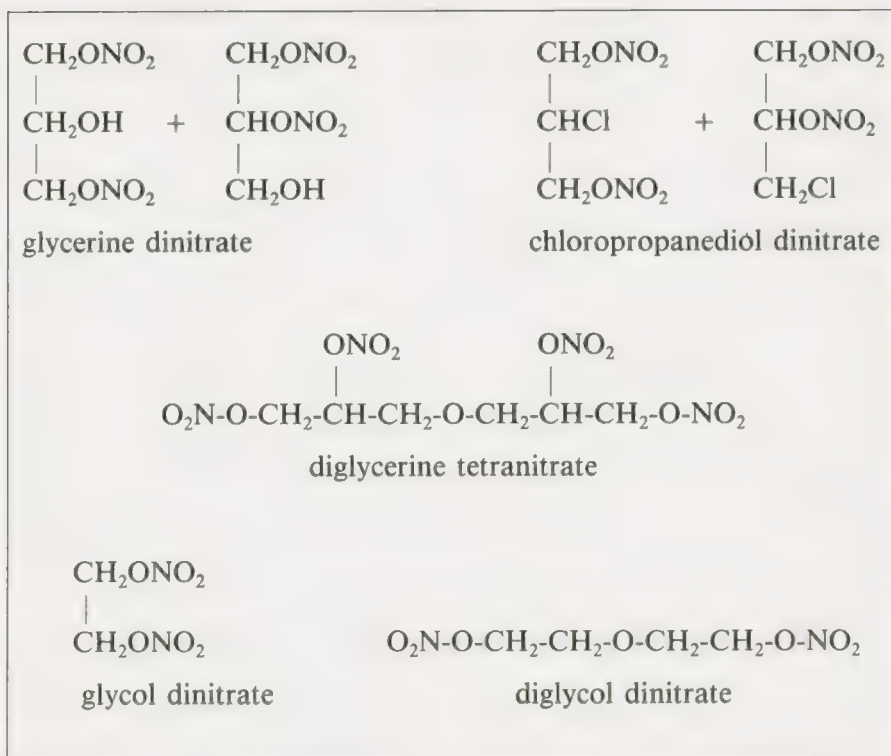



Figure 8 - *Typical reactant ratios for the nitration of glycerine*

	H_2SO_4/HNO_3	$(H_2SO_4 + HNO_3)/$ glycerine	Yield %
Sobrero (1846)	2.58 (1.5% H_2O)	8.2	(80)
Nobel (1864)	2.44 (6% H_2O)	8.7	74
Schmid (1927)	1.00	5.0	94
Biazzi (1935)	0.97	4.85	96
Nilssen/Brunnberg	2.3 (10% H_2O)	12.1	94

Figura 9 - *Reported accidents* involving production of nitroglycerine 1955-1984*

	Accidents	Deaths	Seriously injured	Injured
Production	47	41	33	149
Treatment of spent acid	3	9	7	40
Storage/handling	9	8	2	27
Total	59 (14**)	58 (16**)	42 (20**)	216 (29**)
All reported accidents within explosives industry	411	359	214	749

* SAFEX reports.
** % all reported accidents within explosive industry.

ERENNIO ROSETTANI e CRISTINA CERVASEL*

Applicazioni in medicina della nitroglicerina e derivati

Desidero esprimere il mio ringraziamento ai componenti del comitato organizzatore di questo convegno in onore di Ascanio Sobrero, ed in particolare al prof. Di Modica, per avermi affidato l'incarico di tenere una relazione sulle applicazioni in medicina della nitroglicerina (NTG) e dei suo derivati. E gli sono altresì grato perché mi sono sentito stimolato a rivedere i momenti storici più importanti che hanno portato alle attuali conoscenze sulla farmacologia e sull'impiego della NTG in medicina ed in particolare nella terapia delle malattie cardiovascolari.

Come ricordato dal prof. Di Modica, A. Sobrero aveva conseguito la laurea in medicina e chirurgia presso l'Università di Torino nel 1832, e qualche anno dopo era stato costretto ad abbandonare la professione di medico e ad iniziare una nuova attività presso un laboratorio di chimica [1].

In quegli anni la produzione scientifica di numerose scuole di chimica europee era in grande fermento, e la capacità e l'entusiasmo per il suo lavoro spingevano Sobrero a trasferirsi all'estero e ad allacciare rapporti di collaborazione e amicizia con illustri maestri, tra i quali il francese Teofilo Pelouse.

Dopo il suo rientro a Torino, come è noto, nel 1847 scopriva la nitroglicerina. Ma al di là dell'interesse destato dalla nuova sostanza come esplosivo e delle dispute sulla tecnica di preparazione e sulla priorità nella scoperta, è fondamentale l'osservazione che il medico Sobrero aveva fatto circa gli effetti nell'organismo umano. Con una lettera inviata all'amico e maestro Pelouse [2], nella quale descriveva l'intensa cefalea provocata immediatamente da una piccola quantità della sostanza deposta sulla lingua, Sobrero dava inizio a quella serie di eventi che conducevano all'impiego della NTG nel trattamento dell'angina pectoris, una affezione descritta fin dal 1768 da William Heberdeen e, all'epoca di Sobrero, ancora senza rimedio. La tappa sucessiva nella storia farmacologica della NTG appartiene a Costantino Hering, un professore in medicina in Phi-

* Università degli Studi di Torino - Istituto di Medicina e Chirurgia Cardiovascolare.

ladelphia, il primo a sollecitare una ricerca condotta con particolare rigore sugli effetti provocati nell'organismo umano.

Le annotazioni sulla cefalea, trasmesse da Sobrero a Pelouse, lo avevano stimolato a ripeterne la prova per studiarne i possibili meccanismi; ma alcune difficoltà di ordine tecnico nella preparazione della sostanza avevano impedito di compiere un'esperienza diretta. Sembra che la causa dell'insuccesso fosse un'insufficiente bassa temperatura.

Un suo collega, il dott. Morris Davis, con la stessa metodica utilizzata da Sobrero, riusciva a produrre una ventina di gocce di NTG e, come Sobrero aveva sperimentato qualche anno prima, con la punta di un dito inumidita della sostanza e portata a contatto della lingua si procurava un forte e prolungato mal di testa. Un altro medico ricercatore, il dott. Jeans, dopo aver ricevuto il rimanente di quelle 20 gocce di NTG da Davis ed Hering, ignorando tutti gli avvertimenti degli amici, metteva a contatto della propria lingua una maggiore quantità di sostanza ed immediatamente provocava una forte cefalea seguita da numerose altre senzazioni che si esaurivano in breve tempo, dopo alcuni caffè bevuti come antidoto improvvisato.

L'attenzione di Hering verso la NTG e l'interesse stimolato dalla complessa sintomatologia procavata da Jeans, con una maggiore quantità posta sulla lingua, imponevano la ricerca di un dosaggio controllato per proseguire una rigorosa analisi dei sintomi.

L'esperienza condotta in laboratorio da Sobrero riemergeva anche in questa circostanza. Per mezzo di palline di zucchero, di dimensioni variabili, veniva adsorbita una soluzione alcoolica di NTG da circa 1/300 a 1/500 di goccia; una quantità controllata che poteva essere somministrata per via sublinguale. Il dosaggio standard della sostanza, così ottenuta moltiplicava le esperienze e la conoscenza dei sintomi che le differenti posologie erano in grado di provocare; «dalla cefalea, alla stimolazione dei vasi del collo, alla senzazione di afflusso di sangue al cervello, di congestione e di dolore al torace, irradiato agli arti superiori, ad una sete intensa» [3].

Interessanti erano tuttavia da un punto di vista clinico le osservazioni conclusive di Hering il quale affermava che, «quantunque si manifestassero tra i vari soggetti differenti complessi di reazioni, la NTG aveva un effetto ben definito e costante sul cuore e sulla frequenza cardiaca. Inoltre, per sua esperienza nessuno dei farmaci noti a quel tempo era in grado di produrre le stesse reazioni».

Questa affermazione poteva essere il primo interessante suggerimento per un impiego della NTG come farmaco nel campo della malattie cardiovascolari. Tuttavia la predilizione di Hering per la medicina omeo-

patica, nel rispetto del principio *similis similubus curantur*, e gli sperimenti condotti dal suo amico dott. Field, anch'egli esperto di medicina omeopatica, ne impedivano la realizzazione. Hering proponeva la sostanza come un rimedio per la cefalea e numerose altre affezioni quali l'encefalite, l'edema cerebrale, l'epilessia, il tifo ed il colera. Field la impiegava invece come farmaco sedativo del sistema nervoso [4] e la NTG subiva pertanto un grave ritardo nel suo progredire verso il trattamento della malattia cardiovascolare.

Si doveva attendere il diffondersi delle notizie sui risultati ottenuti da Sir Thomas Lauder Brunton, un farmacologo clinico inglese, con l'impiego del nitrito di amile nel trattamento dell'angina pectoris. Si racconta che lo stesso Brunton fosse affetto da angina, per la quale non era ancora stato trovato un rimedio specifico oltre all'oppio, al brandy, alla digitale ed al cloroformio. [5]

L'interesse particolare per l'angina pectoris ed il grande intuito clinico e scientifico, spingevano Brunton ad osservare che piccoli salassi, eseguiti durante l'attacco di angina, provocando una caduta della pressione del sangue nei vasi, alleviavano sensibilmente il dolore [6]. Il suo amico e collega dott. Gamgee aveva dimostrato sperimentalmente nell'animale che l'inalazione di nitrito di amile causava una caduta della «tensione intravasale»; e pertanto sulla scia di queste osservazioni decideva di impiegarlo nel trattamento dell'angina pectoris. Durante l'attacco di angina, osservava Brunton, si verifica un aumento della frequenza respiratoria, il polso diventa piccolo e frequente, la tensione intravasale aumenta. Dopo 3-6 secondi circa dall'inalazione di nitrito di amile, la frequenza cardiaca e la tensione del sangue diminuiscono, il respiro diventa meno frequente ed angoscioso, e soprattutto il dolore scompare» [7].

Per un quadro clinico noto ormai da 100 anni era stato trovato un rimedio specifico e si era ad un passo dall'osservazione che lo stesso risultato poteva essere ottenuto con la somministrazione di NTG. Infatti William Murrel nel 1879, in una pubblicazione considerata storica [8], segnalava che la NTG, presentando un'azione simile al nitrito di amile, poteva servire come rimedio per l'angina.

Le ricerche su questa sostanza e sulle proprietà farmacologiche sono continuate ininterrottamente negli anni successivi, ma ancora oggi numerosi problemi sul meccanismo d'azione risultano irrisolti.

Le malattie cardiovascolari costituiscono il settore della patologia umana dove più diffusamente vengono impiegati la NTG ed i suoi derivati ed in particolare nella cardiopatia ischemica, la principale causa di morbilità e mortalità nei paesi occidentali. In Italia ogni anno si registrano

da 150 a 200.000 nuovi casi di cardiopatia ischemica; per il 90% sono accompagnati da una tipica sintomatologia anginosa durante uno sforzo o a riposo, provocata da una ostruzione fissa o transitoria di un tratto del distretto vascolare coronarico. La conseguente riduzione o arresto del flusso di sangue al miocardio, se è prolungata provoca una degenerazione irreversibile (l'infarto) accompagnata nel 40-50% dei casi da morte improvvisa. Heberdeen nel 1768 aveva descritto il quadro del dolore anginoso che compariva durante l'attività fisica, e Burns, nel 1809, avanzava per la prima volta l'ipotesi che la causa fosse un ridotto apporto di O_2 al miocardio per caduta o arresto del flusso sanguigno nelle arterie coronarie.

La teoria trovava un ampio consenso e lo stesso Heberdeen, nel 1818, la riproponeva anche per gli attacchi di angina che si verificavano a riposo. Risulta che il primo paziente nel quale Brunton aveva osservato l'azione antidolorifica del nitrito di amile presentava un tipico quadro di angina con attacchi ricorrenti a riposo.

L'ipotesi di un effetto coronarodilatatore sull'azione della NTG, nel 1933 era avanzata da Sir Thomas Lewis e veniva sostenuta da Osler e Mc Kanzie, tutti autorevoli cardiologi dell'epoca.

Questa teoria resisteva per molti anni, e la necessità di nuovi farmaci che esplicassero un'azione dilatatrice sul letto coronarico orientava le ricerche farmacologiche di tutta Europa.

Si doveva attendere fino al 1972, quando ad opera di Ganz e Marcus, si dimostrava che l'ipotesi di una azione diretta sulle coronarie da parte della NTG, nell'angina pectoris o nell'ischemia miocardica, non poteva più essere sostenuta.

Mediante un catetere la NTG veniva direttamente iniettata nel distretto coronarico e si dimostrava incapace di alleviare il dolore di un attacco ischemico provocato. Al contrario la somministrazione per via orale si dimostrava particolarmente efficace.

Questo studio trasferiva l'interesse delle ricerche sull'effetto della NTG da una vasodilatazione diretta del distretto arterioso coronarico (un aumento di apporto di O_2 al miocardio) ad un meccanismo periferico in grado di ridurre la richiesta di O_2.

Si riavvalorava l'ipotesi di Murrel (del 1879) sull'analogia di effetti tra nitrito d'amile ed NTG. In breve la NTG allevia il dolore dell'ischemia miocardica agendo sulle conseguenze emodinamiche con un'azione svolta prevalentemente a livello vascolare periferico.

Durante l'attacco di angina si provoca un anomalo aumento della pressione nel circolo arterioso polmonare, della pressione telediastolica ventricolare sinistra, non accompagnate da un parallelo aumento della portata

cardiaca. L'angina classica è quindi una forma acuta, reversibile, di insufficienza ventricolare caratterizzata da un aumento della pressione di riempimento, con susseguente aumento della tensione di parete (che aumenta la richiesta di O_2), e da una riduzione della perfusione endocardica. Dopo somministrazione di NTG è evidente una dilatazione del distretto venoso del circolo polmonare, della muscolatura scheletrica, del distretto splancnico, cutaneo ecc.

A questo ristagno di sangue in periferia consegue un minor ritorno di sangue venoso al cuore con minor impegno della funzione contrattile e ridotto consumo di O_2.

Ricordo che Brunton stesso nel 1867 spiegava l'azione del nitrito di amile paragonandolo ad una riduzione del ritorno al cuore di sangue venoso «ottenuta con piccoli salassi di 3-4 once».

Ancora oscura resta l'azione della NTG a livello del distretto coronarico: solo una ridistribuzione del flusso di sangue tra i settori esterni ed interni del miocardio è stata finora dimostrata. Però si discute ancora se ciò avviene o per una specifica azione di rilasciamento sulla muscolatura liscia dei vasi coronarici o se sia indirettamente favorita da una minore tensione della parete miocardica per la ridotta pressione endocavitaria causata dal diminuito ritorno venoso.

In conclusione l'azione della NTG può essere così riassunta:

Venodilatazione sistemica
— ridotto LVEDP
— ridotta tensione parietale
— tachicardia riflessa

Dilatazione arterie coronarie di capacitanza
— risoluzione spasmo
— ↓ tono coronarico in vasi stenotici
— dilatazione dei collaterali e dei vasi di origine
— ridistribuzione del flusso alle zone ischemiche

Dilatazione arterie e arteriole sistemiche
— ↓ postcarico

Effetto antipiastrinico

Meccanismo di azione

Pur con le innumerevoli ricerche condotte fino ad oggi, sia in campo clinico che sperimentale, la farmacocinetica e la farmacodinamica della

NTG presentano ancora ampie zone d'ombra.

La liposolubilità del prodotto permette la somministrazione per via sublinguale, digestiva e transdermica; inoltre può essere introdotta per via endovenosa in soluzione acquosa o in soluzione con glicole propilenico. Con una spiccata variabilità interindividuale, la NTG nell'organismo si fissa in parte sul tessuto adiposo, sul rene, sul cuore e sulla muscolatura striata, nonostante la maggiore quantità venga rapidamente metabolizzata sia dal fegato che dai globuli rossi. Nel plasma la NTG si ritrova essenzialmente in forma libera, non legata alle proteine, e a livello del globulo rosso la quantità di NTG presente è inferiore a quella del plasma. A livello del microsoma epatico il rapido metabolismo della NTG è di tipo enzimatico («effetto di primo passaggio») sostenuto dalla *glutatione nitrato reduttasi*. Il prodotto finale è un derivato denitrato da cui si libera un nitrito inorganico, la forma attiva della sostanza.

Negli ultimi anni diversi tentativi sono stati fatti per attenuare l'effetto di primo passaggio ed avere un'azione prolungata; dall'impiego di elevate dosi per via orale, alla combinazione della NTG con una sostanza «carrier» da cui viene lentamente liberata, formando il cosiddetto preparato «long-acting».

È stata depositata tra diversi strati di etilcellulosa e talco, in alcuni casi, oppure contenuta in una miscela di alcool e cellulosa in altri. Tuttavia solo dosi elevate di farmaco sembrano attenuare l'effetto di primo passaggio, mentre la somministrazione sublinguale, evitando il metabolismo epatico, le permette di essere altamente efficace anche a piccole dosi.

L'azione della NTG era in passato attribuita solo al nitrito organico a livello della muscolatura liscia, ma un'analoga diretta azione della NTG (come nitrato organico) è altrettanto dimostrabile.

Per alcuni AA una dose di NTG potrebbe liberare meno dell'1% di nitrito sufficiente per un equivalente effetto farmacologico. Da altri, per spiegare l'azione diretta della NTG è stata avanzata l'ipotesi di un recettore per nitrati costituito dai gruppi sulfidrilici delle proteine presenti a livello di membrana della muscolatura liscia o contenuta all'interno della cellula. La NTG reagirebbe col gruppo SH e verrebbe ridotta liberando nitriti con azione sulla muscolatura liscia [10].

Il legame col recettore può spiegare l'azione di piccole dosi del farmaco, l'inattività dei nitrati non degradati dai gruppi sulfidrilici ed infine il fenomeno della tolleranza di cui si parlerà in seguito.

In breve, dopo essersi legati al loro recettore, i nitrati formano un gruppo NO che si ritiene stimoli un enzima, la guanilato-ciclasi, a produrre GMP ciclico. [9] Il nucleotide ciclico così formato, può indurre una vasodilatazione, inibendo l'ingresso del calcio nell'interno della fi-

bra muscolare liscia, oppure interferendo con il legame actina-miosina, o favorendo l'uscita del calcio dalla cellula, lo ione che sta alla base del meccanismo di contrazione delle fibre muscolari.

Per la stimolazione della guanilato- ciclasi viene richiesta la presenza di gruppi sulfidrilici che, quando sono ossidati per eccessiva esposizione ai nitrati, provocano una diminuzione dell'effetto vasodilatatore dando luogo al fenomeno della «tolleranza» [1O].

Taluni autori ritengono che i nitroderivati stimolino la sintesi di prostaciclina (Levin 1981) da parte dell'endotelio vasale o promuovano la liberazione di prostaglandina E (Morcillo 1980) a livello tessutale. Tuttavia esistono ancora numerosi dati contradditori sulla validità di queste ipotesi.

Preparazioni farmacologiche

Le diverse preparazioni farmacologiche di nitroderivati del nostro attuale armamentario terapeutico contro le malattie cardiovascolari comprendono la vecchia nitroglicerina e due composti di più recente introduzione quali l'isosorbide-dinitrato (ISDN) e l'isosorbide-5-mononitrato (IS5MN).

Accanto alla pillola di saccarosio contenente da 0,3 a 0,5 milligrammi di NTG si dispone di altri preparati per ottenere un prolungamento dell'azione del farmaco. Con la preparazione spray ad ogni spruzzo viene rilasciato nel cavo orale una dose controllata di 0,4 mg di NTG e l'effetto è analogo a quello delle pillole.

Con l'unguento e con i cerotti transdermici si è cercato di ottenere un assorbimento protratto e costante del farmaco.

La preparazione per via endovenosa è riservata alle unità di terapia intensiva poichè con questa via di somministrazione per la facile comparsa di fenomeni collaterali, si richiede un continuo controllo medico.

L'ISDN è stato introdotto in terapia come un nitrato ad azione prolungata più di 30 anni or sono, e fino ad oggi, è stato largamente impiegato per la cardiopatia ischemica. Anche con questa sostanza sono stati realizzati diversi tipi di preparati: da quello sublinguale, a quello orale, alla forma masticabile in «chewing-gum», a quella a lento rilascio, per infusione endovena e come unguento. Tuttavia intorno al 1972 numerosi studi si erano concentrati sul metabolismo dell'ISDN, in particolare della forma somministrata per via orale.

Needelman aveva a lungo dibattuto il problema dell'efficacia dei nitrati somministrati per questa via, richiamando l'importanza del meta-

bolismo epatico e del fenomeno del «primo passaggio» in grado di ridurre o annullare l'effetto terapeutico [13]. I suoi risultati sperimentali stimolarono diversi gruppi di ricerca a reinvestigare la farmacocinetica e la farmodinamica dell'ISDN e dei suoi metaboliti. Con l'ausilio di soggetti volontari sani e di valide metodiche di determinazione delle concentrazioni plasmatiche, le ipotesi di Needelman venivano confermate. Una dose di ISDN introdotta per via orale viene degradata a IS5MN per il 57% e per il 26% trasformata in IS2MN, due metaboliti attivi sulla muscolatura liscia vasale. Il rimanente 17% si ritrova in circolo come ISDN.

Sulla base di questi risultati, un'intensa attività di ricerca circondava l'IS5MN, individuato come un nitroderivato con il vantaggio di essere introdotto come una sostanza singola attiva, al posto di un complesso di tre prodotti della degradazione metabolica dell'ISDN.

Anche l'IS5MN è oggi disponibile con due preparazioni: una normale, ed una a lento rilascio ed il suo impiego si è pressoché generalizzato.

Per i meccanismi prima considerati, la NTG e i suoi derivati trovano quindi un diffuso impiego in medicina. Nel settore delle malattie cardiovascolari oltre all'angina pectoris della quale abbiamo ampiamente parlato, si dimostra un valido rimedio nella insufficienza cardiaca acuta provocando una riduzione del lavoro cardiaco; nell'infarto miocardico acuto per il risparmio del consumo di O_2 sia a livello vascolare periferico che centrale; nell'ipertensione arteriosa grave, per il controllo dell'intenso aumento delle resistenze arteriolari periferiche; nella dispnea parossistica notturna, dove agisce riducendo l'afflusso del sangue periferico a livello del circolo polmonare; nel morbo di Raynaud, riducendo lo spasmo cronico alla base della malattia; nell'amblyopia tossica, diminuendo lo spasmo dei vasi retinici e, a scopo diagnostico, durante lo studio emodinamico per eliminare eventuali spasmi, ridurre il tono delle arterie coronarie epicardiche ecc.

L'impiego terapeutico dei nitroderivati in altri settori della medicina riguarda: lo spasmo esofageo e biliare, la motilità gastro-intestinale, la motilità della muscolatura genito-urinaria, il letto vascolare polmonare (dilatazione), l'albero bronchiale.

Come indicato nella parte introduttiva, il dott. Jeans, mettendo a contatto della lingua una quantità consistente di NTG era il primo a provare alcuni degli effetti indesiderati della sostanza.

Ancora oggi con ampia variabilità tra un soggetto e l'altro anche in dosi terapeutiche si possono osservare i seguenti effetti indesiderati: cefalea, flushing, vasodilatazione cutanea, ipotensione e sincope, disturbi gastrointestinali, alitosi, manifestazioni cutanee e metaemoglobinemia.

Ad alte dosi si possono verificare convulsioni e paralisi, polipnea, cia-

nosi per la presenza di metaemoglobina nel sangue. Essa deriva dall'azione dei nitrati liberati dal metabolismo della NTG sulla emoglobina e non dal legame tra NTG e Hb.

Fenomeno della tolleranza

Dopo aver passato in rassegna gli effetti collaterali della NTG e dei suoi derivati è inevitabile una breve considerazione sul fenomeno della tolleranza osservato agli inizi del secolo da Laws [12] ed ancora oggi ribelle a tutti i tentativi eseguiti per comprendere ed ovviare al meccanismo responsabile.

In termini semplici per tolleranza verso un farmaco viene considerata la perdita o la caduta di efficacia in seguito ad una somministrazione continua. Il fenomeno può verificarsi in forma totale, cioé per tutti gli effetti noti o soltanto per alcuni di essi.

È stata proprio la NTG a spingere verso la conoscenza del problema riferendosi alla ampia descrizione del fenomeno da parte di Laws comparsa nel JAMA nel 1898 [12]. Questo autore riferiva che i lavoratori della fabbrica di dinamite al momento del rientro al lavoro, dopo il riposo di fine settimana, venivano colpiti da insopportabili cefalee che si attenuavano gradualmente dopo uno o due giorni, e ricomparivano puntualmente il lunedì successivo.

In alcuni operai il ritorno al lavoro provocava episodi di ipotensione acuta o permanente, associata alla cefalea, che si attenuava egualmente nei giorni successivi. I vapori di NTG che saturavano l'ambiente di lavoro erano considerati responsabili del fenomeno. E altrettanto interessante e curioso era il rimedio che i lavoratori delle fabbriche di NTG avevano individuato.

All'interruzione del lavoro di fine settimana portavano al proprio domicilio un candelotto di NTG, evitando la ricomparsa del mal di testa il lunedì successivo. Al contrario i parenti si lamentavano di una strana cefalea sofferta nei giorni di festa.

Il fenomeno della tolleranza è il problema che attrae l'attenzione della farmacologia sperimentale e soprattutto clinica per le evidenti complicazioni di ordine terapeutico. La saturazione, da parte dei nitrati, del recettore specifico legato al gruppo SH sembra ormai individuata come causa principale. I tentativi compiuti fino ad ora di rigenerare la funzione del recettore con la somministrazione di aminoacidi si presenta sempre più deludente. Ne consegue che l'impiego attuale dei nitroderivati deve seguire la tecnica della cosiddetta «finestra terapeutica», consistente

in una interruzione della somministrazione nell'arco delle 24 ore quando si è instaurata una terapia cronica. La «finestra terapeutica», più o meno lunga in rapporto al dosaggio somministrato, permette una nuova disponibilità del recettore per l'azione di una successiva dose di farmaco.

Per questo fenomeno sono attualmente sul banco degli imputati tutte le preparazioni di nitroderivati che fino ad ora sono state concepite per un mantenimento prolungato dell'effetto terapeutico.

Non si può chiudere questa presentazione sul vasto e complesso capitolo dell'impiego dei nitriderivati in medicina, senza ricordare un'altra scoperta di Sobrero, chiamata sobrerolo. Un idrato di chinolo, realizzato negli anni successivi alla scoperta della NTG, che oggi riveste il ruolo di supporto costante nella terapia di numerose forme di broncopneumopatia.

Tutti i processi patologici dell'apparato respiratorio che inducano un aumento della secrezione bronchiale, o un'alterazione della viscosità delle secrezioni mucose, o una riduzione della capacità espulsiva del meccanismo mucociliare dei bronchi, sono favorevolmente influenzate dal sobrerolo. Questa sostanza a livello bronchiale, tramite un aumento della eliminazione degli ioni cloro e la riduzione degli ioni sodio, aumenta il contenuto di acqua che fluidifica il muco e lo rende più disponibile all'espettorazione.

Ogni paziente con un processo patologico broncopolmonare che provoca un edema della mucosa bronchiale, riceve un supporto benefico dall'azione di disostruzione delle vie respiratorie da parte del sobrerolo, con miglioramento della ventilazione polmonare.

E per concludere, la scoperta di Sobrero, alla luce di quanto con la NTG è stato ottenuto nel trattamento di numerosi stati patologici e della cardiopatia ischemica, da White definita il flagello del 20° secolo, è di una portata incalcolabile. A testimonianza dell'intramontabile eredità che egli ha lasciato alla medicina mondiale, invitiamo alla lettura dello schema che Opie, un illustre farmacologo clinico, propone di adottare per una moderna e corretta terapia dell'angina da sforzo dopo 108 anni dal suggerimento di Murrel di curare l'angina pectoris con la NTG [10]:

1) Misure generali: anamnesi ed esame obiettivo per escludere una valvulopatia, anemia, ipertensione, malattia tromboembolica ed insufficienza cardiaca.

Valutare i fattori di rischio per la cardiopatia ischemica (fumo, ipertensione, iperlipidemia, diabete).

2) Nitrati, a breve o lunga durata d'azione, somministrati in modo intermittente, secondo le necessità, per controllare il dolore toracico.

3) Terapia intermittente con nitrati a breve o lunga durata d'azione associati ad un beta-bloccante. Oppure terapia intermittente con nitrati a breve o lunga durata d'azione associati ad un calcio-antagonista.

4) Terapia intermittente con nitrati a breve o lunga durata d'azione associati ad un calcio-antagonista e ad un beta-bloccante (terapia con tre farmaci).

5) La mancata risposta alla terapia e/o una stenosi del tronco comune richiedono il by-pass aorto-coronarico.

6) In pazienti selezionati l'angioplastica transluminale intracoronarica può essere presa in considerazione a qualsiasi stadio.

Ad ogni gradino sembra inevitabile l'aiuto del nitroderivato per i farmaci bloccanti i canali lenti del calcio ed i beta-bloccanti, due moderni preparati antianginosi ai quali è affidato il compito di chiudere la finestra terapeutica necessaria all'azione dei nitroderivati.

Ed ogni anno, per 200.000 nuovi casi di cardiopatia ischemica, l'immediato rimedio di una piccola quantità di NTG a contatto della lingua, come Sobrero aveva fatto 140 anni or sono, significa evitare le conseguenze, a volte irreparabili, della ischemia miocardica acuta.

BIBLIOGRAFIA

[1] Fino V., «A.Sobrero», Torino 1989, pagg. 6-8, 12, 22-24.

[2] Sobrero A., Comp. Rend. 25, 247; 1847.

[3] Hering C., «Amer Kanische Arzneiprufungen und Vorarbeiten zur Arzneilehre als Naturwisenschaft Erstes Helt Glonoin oder Nitroglycerin» Leipzig 1853, pagg. 21-35, 38, 46, 46-49, 140.

[4] Field A.G., Med. Times Gaz. 37, 291; 1858.

[5] Leach A., «History of angina» Res Medica, The Journal of the Academy Special Issue: Lauder Brunton Centenary, Symposium on angina pectoris, pag. 10; 1967.

[6] Brunton T.L., Lancet 2, 97; 1867.

[7] Di Carlo, Journal of Chemical Education vol. 48, n. 9, pag. 573; 1971.

[8] Murrel W., Lancet 7, 80, 113, 151, 225; 1879.

[9] Kukovetz W.R., Z. Kardiol. 72 (suppl. 3) 14; 1983.

[10] Opie, «Cuore e farmaci» 1987.

[11] Ferrari, M. Farmacologia dei nitroderivati; Basi Raz. Ter. XVI, n: lO, 21-24; 1986.

[12] Laws G.C., «The effects of nitroglycerin on those who manufacture it». J. Am. Med. Assoc. 31: 793-794; 1898.

[13] Needlman P., J. Pharmacol. Exp. Ther. 181: 489; 1972.

LUIGI CERRUTI *

Chimica e cultura chimica ai tempi di A. Sobrero. Un caso esemplare: sintesi e struttura dell'indaco

0. Un omaggio a Sobrero: l'indaco «dal pensiero all'azione»

Gli anni in cui Ascanio Sobrero (1812-1888) svolse la sua attività a Parigi, a Giessen, a Torino, furono anche gli anni in cui la chimica classica giunse alla sua piena maturità. Fra il 1840 e il 1880 un flusso ininterrotto di innovazioni nelle tecniche sperimentali e negli assunti teorici produsse un quadro sempre mutevole dei 'fondamenti' della chimica, è quindi impossibile concentrare un simile complesso divenire nel tempo che ho a disposizione. Ho perciò deciso di mettere a fuoco un unico tema, o meglio un'unica sostanza (l'indaco), con una scelta che è anche omaggio sia ai costanti interessi di Sobrero verso l'applicazione delle scienze chimiche alla pratica economica, sia alla sua chiara visione della complessità di questa 'applicazione'.

Come ha già detto il prof. Di Modica [1], Sobrero svolse a Parigi un'intensa attività editoriale culminata nell'aprile del 1843, nella pubblicazione di un trattato di chimica analitica, compilato in collaborazione con C. Barreswil. In questo lavoro, strettamente professionale e tecnico, i due Autori trovavano comunque modo di inserire come «si deduce l'equivalente di un corpo dalla densità del suo vapore e dalla sua capacità di saturazione» [2], affrontando un punto ritenuto allora più della scienza pura che della scienza applicata. Ovviamente più esplicito sarà Sobrero nel suo importante *Manuale di Chimica applicata alle arti* (1851), dove scriverà: «io tengo per fermo che a far progredire l'*arte* chimica non altra via si possa prendere, fuorché quella della diffusione della *scienza* chimica» [3]. E poco oltre aggiungeva: «Ma i dogmi e i precetti generali della scienza se non venissero tradotti nel pratico esercizio non gioverebbero in verun modo all'industria, (...) è in questo passaggio dal pensiero all'azione, dal ragionamento all'opera, che sta essenzialmente l'applicazione della Chimica alle arti» [4]. Essenziale perché si possa realizzare il «passaggio» è una condizione in un certo modo esterna alla

* Istituto di Chimica Generale e Inorganica dell'Università di Torino.

scienza «è chiaro, a chi per poco considera questo legame che unisce la scienza coll'arte, che quest'ultima progredirà rapidissima e giungerà a mirabili risultamenti la dove la prima, professata da lungo tempo nelle pubbliche scuole, divenne, non dirò popolare, ma piuttosto diffusa a buon numero di cittadini» [5]. Il caso dell'indaco può dimostrare (come molti altri) la profeticità della parole di Sobrero, in quanto alla soluzione del problema della sintesi di questa sostanza così rilevante dal punto di vista economico concorrerà un'intera costellazione di interessi, accademici e industriali, tutti concentrati nell'Europa di lingua tedesca.

La mia esposizione si articolerà in cinque punti. Nel primo saranno tratteggiati i problemi teorici e analitici connessi con la conoscenza della composizione dell'indaco e dei suoi prodotti di demolizione (1836-1854); nel secondo coglieremo alcuni aspetti del sorgere del pensiero strutturale in chimica organica (1852-1866). Dovremo poi seguire due storie parallele: l'attività di Baeyer a Berlino (1866-1872), il contributo rilevantissimo della chimica fisiologica (1856-1880), la ripresa delle ricerche di Baeyer nel suo nuovo laboratorio di Monaco (1878-1883). In una brevissima conclusione tornerò ancora sul pensiero di Sobrero a proposito della pratica industriale.

1. Le tecniche analitiche e i prodotti di demolizione dell'indaco (1836-1854)

Il soggiorno di Sobrero a Parigi coincise con un periodo di stimolante incertezza del sistema teorico-sperimentale della chimica. Da anni era in atto un duro attacco alla teoria elettrochimica di J.J. Berzelius (1779-1848) fino ad allora dominante. Secondo il grande chimico svedese l'affinità nasceva dalla diversa polarità degli atomi degli elementi; poiché anche nei composti binari, come gli ossidi acidi e basici, permaneva una certa polarità questi si potevano combinare dando i sali, che a loro volta davano gli idrati, i sali doppi ecc. Si trattava di una ipotesi fortemente esplicativa in grado di ordinare per diversi decenni l'intero campo della chimica inorganica. La 'teoria' della sostituzione aveva in realtà un ambito di applicazione assai più modesto. Formulata intorno al 1835 da J.B. Dumas (1800-1884) e A. Laurent (1808-1853) questa congettura arguiva che il cloro (con altri elementi elettronegativi come il bromo) potesse 'sostituire' l'idrogeno nelle particelle ultime dei composti senza che i nuovi corpi così ottenuti differissero in modo fondamentale, per le loro proprietà chimiche, dai corpi di partenza. Malgrado la sua incompletezza la teoria di Dumas e Laurent era in grado di mettere in cri-

si l'intera concezione di Berzelius, tutta affidata alla contrapposizione delle polarità atomiche. In questo nodo teorico si era andata inserendo una seconda incertezza, a proposito della costante fondamentale della chimica organica, il peso atomico del carbonio. Il valore più largamente accettato era stato determinato nel 1820 da Berzelius e da P.L. Dulong (1785-1838) mediante misure di densità dei gas (CO_2/O_2), e malgrado la cura sperimentale dei due proponenti era assai inesatto. Ponendo O = 100 Berzelius aveva calcolato C = 75,44, con H = 1 risultava C = 12,24 [6]. Si può comprendere come un valore simile (forse il peggiore fra quelli assunti da Berzelius) abbia resistito alla critica sperimentale di un ventennio solo se si tiene presente che nella determinazione del carbonio, mediante combustione della sotanza in esame, una certa quantità di CO_2 andava perduta: così il carbonio che 'spariva' nella pesata della CO_2 assorbita dagli alcali, 'ricompariva' al momento del calcolo quando si utilizzava una percentuale di carbonio troppo elevata. Questa compensazione di due errori di segno opposto si era andata svelando a partire dall'inizio degli anni '30 quando il nuovo metodo analitico introdotto da J. Liebig (1803-1873) aveva reso più precisa la determinazione gravimetrica della CO_2, ed aveva portato ad analisi che davano un eccesso di carbonio rispetto alla massa totale in esame [7]. In questo contesto fluido si era posto come nuovo punto di riferimento il risultato ottenuto da Dumas e J.S. Stas (1813-1891) con una ricerca accuratissima sul rapporto C/O nell'anidride carbonica. Il nuovo valore, annunciato il 21 dicembre 1840 all'Accademia delle Scienze di Parigi, poneva C = 75 sulla base O = 100, ovvero C = 12 con H = 1 [8]; esso giungeva in un momento di animata discussione sull'indaco e sui suoi derivati.

La prima analisi elementare dell'indaco, sufficientemente accurata, risaliva al 1823 quando W.Crum (1796-1867), aveva compiuto una «determinazione dei costituenti ultimi dell'indaco» e l'aveva fatta corrispondere a:

« 1 atomo di azoto	1,75 o	10,77
2 atomi di ossigeno	2,00	12,31
4 atomi di idrogeno	0,50	3,08
16 atomi di carbonio	12,00	73,94 [9].»

Crum non usa i simboli di Berzelius, che impiegarono parecchi anni a penetrare in Inghilterra; se ci permettiamo una traduzione otteniamo, $C_{16}H_4NO_2$, con un *deficit* di idrogeno rispetto alla formula minima che sarà stabilita da Dumas nel 1836: «la formula dell'indaco deve essere rappresentata da $C^{32}H^{10}Az^2O^2$ (C = 6, O = 16 [10]). A questo dato empirico il chimico francese aggiungeva un'osservazuione teorica: «si no-

terà, senza dubbio con interesse, che si trovano in questa formula i due atomi di ossigeno che si sono incontrati finora in tutti gli alcoli conosciuti» [11]. Nello stesso articolo Dumas discute l'indaco bianco che presenta come un «idruro d'indaco» ($C^{32}H^{10}Az^{2}O^{2} + H^{2}$), e qui si innesta una seconda proposta di connessione fra i composti dell'indaco e ciò che era noto altrove in chimica organica: vi è «un'analogia palese che collega questa formula a quella dell'idruro di benzoile» [12]. La connessione è duplice, riguarda le sostanze in questione (l'indaco bianco e l'aldeide benzoica) e la teoria dei radicali, posta all'attenzione di tutti i chimici della magistrale ricerca di F. Wöhler (1800-1882) e Liebig sull'olio di mandorle amare [13].

Nel 1840, *prima* del nuovo peso atomico del carbonio di Dumas e Stas, O.L. Erdmann (1804-1869) aveva ripreso le ricerche sull'indaco con nuovi e importanti risultati. Dal punto di vista tecnico il chimico tedesco aveva aggravato le difficoltà relative all'uso del vecchio peso atomico del carbonio, in quanto per superare la difficile combustibilità dell'indaco aveva adottato la modifica al metodo di Liebig proposta da G.S. Hess (1802-1850) nel 1838 [14]. Dato che tutti i composti analizzati da Erdmann contenevano ossigeno, e questo era valutato per differnza rispetto alle percentuali sperimentali di carbonio, idrogeno e azoto (15), l'eccesso di carbonio portava ad un difetto di ossigeno. Così la formula *minima* per l'indaco era, per difetto d'ossigeno, monumentale: $C_{32}H_{20}N_{4}O_{3}$ ($C = 12$, $O = 16$) (16). Nello stesso articolo vengono descritti due nuovi composti, ottenuti per azione diretta del cloro sull'indaco; essi sono la cloroisatina, $C_{16}H_{8}N_{2}Cl_{2}O_{3}$, e la bicloroisatina. $C_{16}H_{8}N_{2}\ Cl_{4}O_{3}$ (17). Da queste formule Erdmann traeva un'importante conclusione teorica: «i prodotti che l'indaco dà per decomposizione con cloro e bromo, non possono formarsi per semplice scambio dell'idrogeno con cloro e bromo» (18).

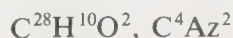
L'attacco di Erdmann non rimase senza risposta. In una nota preliminare presentata dall'Accademia delle scienze Laurent corregge le formule per i cloro derivati ($C^{32}H^{8}Az^{2}O^{4}Cl^{2}$, $C^{32}H^{6}Az^{2}O^{4}Cl^{4}$) ed annuncia la preparazione dell'isatina ($C^{32}H^{10}Az^{2}O^{4}$), ottenuta per la ossidazione dell'indaco con acido cromico diluito (19). Erdmann è così costretto ad ammettere i propri errori, solo in parte dovuti all'uso di un peso atomico «eccessivo» per il carbonio (20).

È interessante scorrere anche l'articolo più esteso di Laurent per cogliere come il chimico francese presenta la formazione di un altro notevole composto: «l'isatina sotto l'influenza delle basi *assorbe* un atomo d'acqua per formare l'acido isatinico dei sali $C^{32}H^{12}Az^{2}O^{5}$» (21). La frase merita qualche considerazione, infatti vi troviamo, contigui i tre li-

velli del discorso chimico: il livello con un referente macroscopico (la sostanza isatina), il livello con un referente microscopico (la particella «un atomo d'acqua»), ed infine il livello della descrizione simbolica, con un referente puramente linguistico (la formula). Anche le singole parole sono interesasnti: *absorbe* testimonia una permanente ambiguità fra i livelli macroscopico e microscopico, *1 atome d'eau* ci ricorda che allora *atomo* o *molecola* indicavano solo la particella ultima della sostanza di cui si parlava. Anche Dumas, rassicurato dai risultati di Laurent intervenne nel dibattito, portandovi nuovi dati sperimentali e nuove indicazioni teoriche. Fra i primi ricordo la descrizione dell'acido anilico (o indigotico) ottenuto per trattamento dell'indaco con acido nitrico, e rappresentato da $C^{28}H^{8}Az^{2}O^{9}$, $H^{2}O$ ($C=6, O=16$) (22). Sulla natura dell'indaco Dumas così si esprime: «l'indacò blu sarà rappresentato da

$$C^{32}H^{10}Az^{2}O^{2}$$

composizione che si potrà sdoppiare in

$$C^{28}H^{10}O^{2},\ C^{4}Az^{2}$$

ciò che rende l'indaco isomero del cianuro di benzoile (23)». La congettura di Dumas è rilevante perché articola la formula dell'indaco in due parti (come già avevamo visto a proposito dell'acido anilico), e così facendo compie una doppia operazione: collega l'indaco e i suoi derivati con un'altra classe di composti e differenzia nella formula dei raggruppamenti atomici distinti, riconoscibili e connessi. Le conoscenze acquisite (e questi atti conoscitivi) sembrano soddisfare alquanto lo scienziato francese: «sono fatti che promettono una soluzione prossima ai problemi che si pongono sulla natura intima dell'indaco o relativamente ai processi che permetteranno di produrlo artificialmente» (24). Un'ottimismo che sembra confermato l'anno successivo da C. Gerhardt (1816-1856) che riuscì ad ottenere per sintesi l'acido anilico di Dumas. Gerhardt trattò l'acido salicilico cristallizzato con acido nitrico fumante ottenendo l'acido nitro-salicilico:

$$C^{28}H^{12}O^{6}+Az^{2}H^{2}O^{6}=C^{28}H^{10}(Az^{2}O^{4})O^{6}+H^{4}O^{2} \quad [25]$$

Qui Gerhardt usa i valori $C=6$, $O=16$, qualche anno più tardi riscriverà le formule dell'acido nitrosalicilico ($C^{14}H^{5}(NO^{4})O^{6}$), dell'indaco ($C^{16}H^{5}NO^{4}$) utilizzando i valori $C=6$, $O=8$ e dimezzando le formule di tutti questi composti (26) (v. Tabella 1).

Con questo ultimo riferimento ai chimici francesi ci avviamo all'analisi degli sviluppi teorici degli anni '50-'60, quando saranno superate molte delle incertezze ancora così presente negli scritti che abbiamo incontrato finora.

2. Intermezzo 'teorico' (1852-1866)

In questa sezione accennerò ad alcune proposte teoriche fatte nel lungo periodo che separa il manuale di Gerhardt delle ricerche di Baeyer. Sarà una trattazione tutta parziale, tesa a segnalare la *disponibilità* di nuovi strumenti conoscitivi, piuttosto che a descrivere i lunghi processi di formazione e diffusione di questi strumenti.

La capacità di saturazione di acidi e basi era stata all'origine della stechiometria, e quindi della stessa teoria atomica (27). Tuttavia l'individuazione di una capacità di saturazione dei singoli atomi richieste più di mezzo secolo prima di diventare efficace nel discorso chimico, ovvero prima di contribuire alla spiegazione o alla correlazione delle proprietà dei composti. L'evento che agevolò questo approdo fondamentale fu proprio la scoperta di una nuova e sorprendente classe di sostanze, i composti metallorganici. Nel luglio 1849 E. Frankland (1825-1899) aveva ottenuto (mentre cercava ben altro!) i primi campioni di zinco metile e zinco etile (28). Dopo tre anni di intenso lavoro al bancone, e di riflessione teorica. Frankland pubblicò in Inghilterra e in Germania un ampio saggio «su una nuova serie di corpi organici che contengono metalli». Verso la fine di questo saggio, preparata da una quarantina di pagine di dati sperimentali, troviamo la proposta del chimico inglese che così inizia: «Se si considerano le formule dei composti chimici inorganici, anche un osservatore superficiale è colpito dalla generale simmetria che domina in queste formule». Questo *osservatore superficiale* non ha che da considerare i composti di azoto, fosforo, antimonio e arsenico «in cui sono contenuti 3 o 5 equivalenti di altri elementi», e allineare davanti a sè la serie «NO_3, NH_3, NJ_3, NS_3; PO_3 (...) $AsCl_3$, ecc.» per «i rapporti fra equivalenti 1:3», e la serie «NO_5, NH_4O, (...) PH_4J, ecc.» per i «i rapporti fra equivalenti 1:5». Allora «Senza voler porre nessuna ipotesi sull'origine di questa concordanza nel raggruppamento degli atomi, è sufficientemente chiaro dagli esempi dati, che una simile tendenza o legge prevale, e che l'affinità dell'atomo a sè legante (...) è soddisfatta dallo stesso numero di atomi afferenti» (29). Non si può fare a meno di notare che qui Frankland è agevolato nella sua ricerca di *simmetria* dall'uso dei valori O = 8 e S = 16, e che essi erano solo una delle scelte

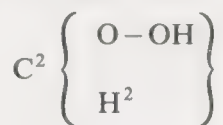
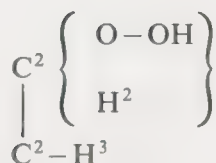
possibili (30). D'altra parte è difficile sottrarsi all'impressione che certi concetti teorici fondamentali sarebbero comunque entrati a far parte delle procedure conoscitive della chimica indipendente dall'insieme più o meno coerente dei pesi atomici adottati. Troviamo, a questo proposito, un documento rilevante nell'articolo pubblicato da A. Couper (1831-1892) sugli *Annales de Chimie* nel 1858.

Si tratta di una nota strettamente (direi: castamente (31)) teorica, ricca di dettagli polemici, in cui leggiamo.

«... lo spirito di legno ha per formula:

$$C^2 \left\{ \begin{matrix} O - OH \\ H^2 \end{matrix} \right\}$$

e l'alcool

$$\begin{matrix} C^2 \left\{ \begin{matrix} O - OH \\ H^2 \end{matrix} \right\} \\ | \\ C^2 - H^3 \end{matrix}$$

Couper così commenta: «Si noterà che, in questi esempi, la potenza di combinazione di ciascun atomo doppio di carbone è di 4», e aggiunge in riferimento al secondo esempio: «deducendo dal potere di combinazione di ciascuno dei due doppi atomi di carbonio tre forze impiegate dall'idrogeno e dall'ossigeno che sono loro combinati, resta ancora libera una forza che si esercita nell'unione dei due doppi atomi l'un con l'altro» [32].

Qui ci viene incontro un *pensiero in transizione*. Nulla distingue nella composizione tipografica i simboli C^2 e H^2, ma per Couper il primo rappresenta un solo centro di forze, mentre il secondo ne indica due. Quest'unicità e la convenzione $C = 6$ costringono il chimico scozzese ad accorpare due atomi di carbonio [33], mentre per l'ossigeno ($O = 8$) la situazione è più fluida, in quanto per Couper sembra essere sufficiente un'ambigua contiguità. Infatti il 'trattino' che separa/unisce due atomi di ossigeno ci richiederebbe una maggiore penetrazione nelle teorie dell'Autore [34]. E tuttavia due contributi essenziali sono limpidi: la valenza degli atomi di carbonio è quattro, ed essi si possono concatenare [35].

Un pieno riconoscimento dello sforzo conoscitivo di Couper non deve farci confondere il significato filosofico di una congettura con il suo

senso storico. In termini più precisi: senza un consolidamento del sistema di pesi atomici attribuiti agli elementi nessun pensiero strutturale avrebbe potuto affermarsi nella comunità dei chimici. In fin dei conti le formule di Couper potevano non sembrare molto più manegevoli ed efficaci dei 'tipi multipli' allora in voga. Così il *Sunto di un corso di filosofia chimica* di S. Cannizzaro (1826-1910) rappresentò veramente una svolta. Il chimico palermitano scelse due leggi fisiche da associare alla composizione chimica nella delicata 'cernita' dei pesi atomici: l'ipotesi di Avogadro permetteva la discussione delle sostanze allo stato gassoso, la regola di Dulong e Petit dava accesso al chiarimento delle sostanze allo stato solido. Un'abile connessione fra le due dava sicurezza all'individuazione di entità molecolari anche laddove (secondo noi!) non ci sono, come nei sali alcalini e alcalinoterrosi. Ed infine la «legge degli atomi» selezionava il valore corretto del peso atomico: «le varie quantità dello stesso elemento contenute in diverse molecole son tutte multiple intere di una medesima quantità, la quale, entrando sempre intera, deve a ragione chiamarsi atomo» [36]. Nel *Sunto* vengono stabiliti i pesi atomici di 31 elementi: per 19 di essi Cannizzaro contraddice quelli allora in uso, in generale raddoppiandone il valore (17 casi). Lo scritto del nostro grande chimico ebbe una notevole eco, che si trasformò in un impatto di lunga durata dopo il 1860, cioè dopo il congresso di Carlsruhe [37].

Non seguirò ora il consolidarsi del pensiero strutturale sia per motivi di opportunità, sia perché il problema è stato ampiamente trattato, recentemente, dagli amici e colleghi del Gruppo Nazionale di Storia e Fondamenti della Chimica [38]. Chiuderò piuttosto questa sezione con un richiamo ai lavori con cui Kekulé fondò la teoria strutturale dei composti aromatici.

Il chimico tedesco presentò una prima comunicazione su questo argomento nel gennaio 1865 alla Società Chimica di Parigi, introducendo nel linguaggio chimico alcune nozioni risultate poi fertilissime. La premessa generale è una prima 'ammissione': «vi è in tutte le sostanze aromatiche un gruppo comune, una specie di nucleo formato da sei atomi di carbonio». Poi il discorso si allarga all'intero campo della chimica organica. Se gli atomi di carbonio si combinano fra di loro saturando sempre una affinità per ciascuno degli atomi vicini si spiega l'omologia, e in generale la costituzione delle sostanze grasse» ma si può anche ammettere che «più atomi di carbonio si riuniscono combinandosi mediante *due* affinità contro *due*. Si può ammettere ancora che si combinino alternativamente con *una* e con *due* affinità»; si rende così conto «della costituzione delle sostanze aromatiche, o per lo meno dal nucleo che è

comune a tutte loro». Se la *catena* rimanesse *aperta* si avrebbero ancora otto affinità non saturate, ma se i due atomi terminali «si combinano fra di loro, si avrà una *catena chiusa* che possiede ancora *sei* affinità non saturate» [39]. Nei mesi successivi la riflessione di Kekulé si approfondisce e il nuovo orizzonte strutturale si consolida in una precisa prospettiva di ricerca.

Sul primo fascicolo degli *Annalen* pubblicato nel 1866 «nasce» l'esagono del benzene. Vale la pena di riportare l'intero passo: «I sei atomi di carbonio del benzolo sono legati l'un l'altro in modo completamente simmetrico (...); i sei atomi di idrogeno non solo sono posti in modo completamente simmetrico in relazione al carbonio, ma occupano anche un posto interamente analogo nel sistema atomico (molecola) (...). Si potrebbe quindi rappresentare il benzolo con un esagono i cui sei vertici sono costituiti da atomi di idrogeno» [40]. Il pensiero di Kekulé ci appare chiarissimo eppure è estremamente ellittico. Per esplicitare meglio i livelli del discorso, l'ultima frase andrebbe così riscritta: — Si potrebbe rappresentare la molecola del benzolo con un esagono i cui sei vertici sono costituiti dai simboli di atomi di idrogeno —. Ma il discorso reale non sopporta queste lungaggini, si è fatto ormai troppo veloce, e deve diventare denso. *Benzol* rinvia sia alla sostanza macroscopica sia alla sua particella ultima, l'*Atomsystem* o *Molecul*; così il *Sechseck* è sia il simbolo stampato, la rappresentazione, sia l'effettiva disposizione degli atomi di idrogeno nella molecola. Il cortocircuito linguistico rafforza l'impegno ontologico. Ed infine la legittimità dell'operazione viene rivendicata con l'offerta di un completo programma di ricerca delle dodici «modificazioni» che si ottengono in tutti i possibili «prodotti di sostituzione» (ad es.) con il bromo. Questo programma sarà portato a compimento nel 1874 da W. Körner (1839-1925) ma nel frattempo si sarà compiuto un nuovo importante ciclo di ricerche sperimentali sull'indaco.

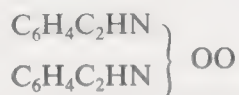
3. Baeyer e il pensiero strutturale (1865-1872)

Nel novembre 1865 C.A. Knop., un allievo di Baeyer, invia al giornale di Erdmann una lunga nota sui prodotti di riduzione dell'isatina [41]. Ogni pagina della ricerca di Knop si rifà ai risultati di Erdmann e Laurent di 25 anni prima, e l'intero articolo è suddiviso secondo le tecniche sperimentali; l'unica proposta teorica è la costituzione di una serie isologa di derivati a partire dall'isatina cui è attribuita la formula $C_{16}H_{10}N_2 0_4$, una formula raddoppiata per l'occasione e senza difficol-

tà, perché «non contraddetta da alcuna considerazione» [42]. Dopo un anno comparve la prima nota firmata anche da A. Baeyer (1835-1917), allora docente alla Gewerbe-Academie di Berlino. Baeyer aveva condotto molte ricerche sull'acido urico e i derivati dell'urea, e aveva affidato all'allievo Knop l'indagine sull'isatina in quanto, nel corso di letture sulle proprietà di questo composto, era stato colpito dalla loro somiglianza con quelle dell'allossana. In particolare aveva intravisto un possibile parallelismo fra la reazione di riduzione dell'allossana (un ureide) in allossantina (un 'biureide') e le reazioni che secondo Laurent e Erdmann portavano dall'isatina all'isatide [43]. Su questa falsariga gli esperimenti di Knop erano stati nulla più che una diligente prosecuzione di quelli dei suoi predecessori, ma al tempo della nota comune (ottobre 1866) il contesto scientifico e teorico della ricerca è completamente mutato. Fin dalle prime righe dell'articolo sono richiamati i «grandi progressi (...) fatti negli ultimio tempi della teoria dei composti aromatici», e si lamenta che «la natura dell'indaco non è stata chiarita», malgrado la sua relazione con il gruppo del benzolo. Di qui l'opinione che si abbia a che fare con «una costituzione non ancora osservata in nessun altro corpo» [44]. Gli Autori, inoltre, sperano che «questo lavoro possa essere utile anche per la parte chimica della fisiologia», e, dopo aver confrontato i processi di sintesi e di demolizione delle piante e degli animali, affermando che come l'indaco presente nelle urine, così l'indaco delle piante può aver origine dalla «demolizione, connessa alla vita, di più complicati componenti della cellula». Se così fosse, si getterebbe «molta luce sul significato fisiologico dei numerosi corpi vegetali che, analogamente all'indaco, si legano con zucchero» [45]. A questo punto gli Autori iniziano le loro considerazioni di chimica teorica sulla costituzione delle sostanze che hanno studiato, e riconducono l'acido isatinico, l'isatina e gli altri composti ad una serie di derivati da un «ipotetico gruppo indolo» (I) [46]. Le strutture sono assegnate sulla base della reattività dei diversi composti, e sulle loro relazioni 'genetiche'. Le formule della Tabella I richiedono qualche osservazione: i 'luoghi' dove la «catena chiusa (...) viene fuori (*ausgeht*) dal benzolo e nuovamente in esso termina» non sono precisati; malgrado compaia sempre un solo 'trattino' tra il simbolo dell'azoto e quello del secondo atomo di carbonio della catena, nel testo si parla esplicitamente di «due unità» di affinità. «L'azoto, secondo questo tipo di raggruppamento, è totalmente *legato* con il carbonio, e non può quindi dare alcun altro legame senza che sia *staccato* il carbonio»; nell'isatina (II), nell'ossindolo (III) e negli altri 'derivati' per ossidazione dell'indolo è sempre presente un ossidrile (HO) sull'anello benzenico [47].

Questa derivazione da un «grupppo ipotetico» non poteva certo soddisfare lo stile di ricerca dell'epoca, e pochi mesi dopo Baeyer può comunicare l'isolamento del primo campione di indolo, ottenuto per riduzione drastica dell'ossindolo mediante distillazione con polvere di zinco [48]. Così «l'*indolo* C_8H_7N [è] la sostanza madre del gruppo dell'indaco», e a questo viene assegnata la formula NC_8H_5O.

Tuttavia la procedura di riconoscimento dell'indolo come *Muttersubstanz* dell'indaco è ancora debole, passando prima attraverso un processo di ossidazione dell'indaco a isatina, e poi con due successive riduzioni (ossindolo, indolo). Due anni dopo Baeyer è in grado di comunicare alla neonata Società Chimica tedesca la preparazione dell'indolo per riduzione diretta dall'indaco. Come passo intermedio è isolabile l'indaco bianco. Poiché con le formule allora adottate quest'ultimo composto deriverebbe dall'indaco per addizione di un solo atomo di idrogeno, le formule stesse vanno raddoppiate. L'indaco viene descritto con questa formula razionale:

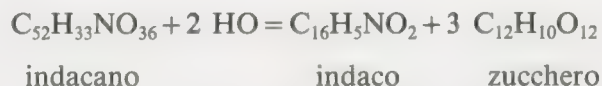
$$\left.\begin{matrix} C_6H_4C_2HN \\ C_6H_4C_2HN \end{matrix}\right\} OO$$

dove «due indoli (*Indole*) sono tenuti insieme da due atomi di ossigeno in modo tale che ciascun atomo di ossigeno sostituisce un atomo di idrogeno nella catena laterale degli indoli» [49].

Data questa prima costituzione dell'indaco (la successiva dovrà attendere 13 anni) Baeyer si concentra sulla struttura dell'indolo e cerca di risolvere mediante la sintesi i suoi dubbi strutturali, e cioè la «suddivisione degli atomi di idrogeno e il tipo di legame nella catena laterale». La sintresi è realizzata a partire dall'acido nitrocinnamico (XXX*) e, date le condizioni di reazioni piuttosto blande, fa assegnare all'indolo la formula (IV) che conserva il doppio legame già presente nella catena laterale dell'acido di partenza. Viene riconosciuto inoltre all'isatina (V) un carattere chinonico, e anche negli altri derivati come l'ossindolo (VI) tutto l'ossigeno è ora legato in qualche modo alla catena laterale [50]. La sintesi è elegante, e tuttavia (con il senno di poi) la situazione ci appare venata d'ironia. Baeyer è consapevole che sono solo le impurezze del suo acido nitrocinnamico (in gran parte un para-derivato (XXXV*) a produrre l'indolo, ma ritiene che sia il meta-sostituito (XXIV*) ad essere efficace, così che le formule (IV-VI) vanno intese con la catena laterale 'chiusa' in meta. A questo punto entra in scena direttamente, e non solo come ispiratore del pensiero strutturale, il maestro di Baeyer. Sulla base di ragionamenti puramente teorici Kekulé assegna all'isatina

la formula (VIII) e all'indolo la (VII); per di più, secondo l'uso dell'epoca, si 'riserva' come campo d'indagine la sintesi dell'isatina in quanto afferma che ci sta lavorando sopra [52]. Ma Baeyer ha ancora un risultato importante da ottenere al di fuori di questa 'riserva', e comunica nel 1870 la riduzione dell'isatina a indaco [53]. Il ragionamento chimico è impeccabile: se non si può spingere fino all'indaco la riduzione dell'isatina mediante successive aggiunte di idrogeno, allora si devono utilizzare dei corpi capaci di sottrarre ossigeno, ma non in grado di addizionare idrogeno. Al tricloruro di fosforo (con fosforo elementare) Baeyer aggiunge cloruro di acetile; per l'uso di quest'ultima sostanza il modello, esplicito, è quello 'fisiologico' dell'indacano di Schunck [54]. L'articolo segna la fine del primo ciclo di ricerche sull'indaco da parte di Baeyer: mentre l'ottenimento dell'indaco stesso avviene con una miscela che non dà alcuna indicazione strutturale, il fatto che l'allievo V.Meyer (1848-1897) ha stabilito la posizione orto (XXIII*) dei sostituenti nell'acido salicilico (XXVII*) permette al Maestro di risolvere completamente il problema strutturale dell'indolo (IX). Il ciclo si chiude quindi con due risultati ottimi, ma pur sempre con una battuta 'in levare'.

4. Una storia parallela: le ricerche di chimica fisiologica (1856-1879)

Nella sezione precedente abbiamo più volte notato l'interesse di Baeyer per le ricerche di chimica fisiologica; è ora il momento vedere questo da vicino, per seguire uno dei tanti fili che costituivano la fitta trama della cultura chimica dei tempi di Sobrero. Nel caso dell'indaco i risultati delle indagini di interesse fisiologico furono notevolissimi. I primi a dover essere richiamati sono quelli ottenuti da E. Schunck (1820-1903) nel 1855 e nel 1857. Questo chimico inglese (era nato a Manchester da famiglia tedesca) aveva già compiuto molte ricerche sui coloranti vegetali quando nel 1855 scoprì che l'indaco era contenuto nell'*Isatis tinctoria* sotto forma di glucoside (XXXI*). Egli chiamò il nuovo composto 'indacano' e descrisse la formazione dell'indaco secondo l'equazione:

$$\underset{\text{indacano}}{C_{52}H_{33}NO_{36}} + 2\ HO = \underset{\text{indaco}}{C_{16}H_5NO_2} + 3\ \underset{\text{zucchero}}{C_{12}H_{10}O_{12}}$$

Le formule sono espresse con $C=6$ e $O=8$ [55]. Nel 1857 Schunck ritrova l'indaco nell'urina trattandola con acido cloridrico e cloruro di ferro [56]. L'osservazione rimase piuttosto isolata fino al 1872, quando M. Jaffé (1842-1911) utilizzò i risultati delle ricerche di Baeyer sulla sostanza madre dell'indaco, l'indolo. Mediante inoculazioni subcutanee

di indolo Jaffé verificò che l'urina di un cane si arricchiva della sostanza che dava la colorazione dell'indaco, e affermò che l'indacano delle urine era costituito da indolo legato a zucchero [57].

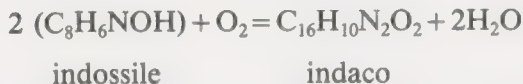
È ancora questo lo 'stato dell'arte' quando il direttore dell'Istituto di Chimica fisiologica di Strasburgo, F. Hoppe-Seyler (1825-1896) chiede al suo assistente E. Baumann (1846-1896) di verificare una sua congettura, e cioè se il fenolo che era stato recentemente riconosciuto nelle urine provenisse o meno da una sostanza analoga a quella rintracciata da Schunck, [58]. Il successo della ricerca di Baumann è immediato. Egli parte proprio dall'indacano dell'urina e si accorge che la sua scomposizione libera sempre una certa quantità di acido solforico [59]. Questo fenomeno, che differenzia nettamente l'indicano dell'urina da quello vegetale, è presto generalizzato e nasce una classe di derivati aromatici dell'acido solforico di interesse fisiologico [60]. L'articolo di Baumann sui *Berichte* è datato 25 dicembre 1876, il 20 febbraio 1877 giunge a Berlino una breve nota di M. Nencki (1847-1901). Nencki aveva lavorato per due anni nel laboratorio di Baeyer a Berlino, ma ora si trovava a Berna come ordinario di chimica fisiologica. Da tempo era impegnato nello studio della decomposizione biologica delle proteine, e nella nota mette al corrente i colleghi sulle sue ricerche sull'indolo, e in particolare sulla sua opinione che questo composto sia «uno specifico prodotto di decomposizione delle proteine da parte di fermenti formati» [61]. Nella stessa nota Nencki afferma di lasciare le ricerche sulla «sostanza che forma l'indaco» a Baumann, ma lo studio dei processi di putrefazione è ricchissimo e l'anno successivo un allievo di Nencki, L. Brieger (1848-1919), annuncia di aver scoperto una sostanza analoga all'indolo fra i componenti volatili delle feci [62]. Brieger chiamò la nuova sostanza *Skatol* (per il suo odore fecale), ma essa portava con sè anche un sentore di grande novità. Come scrisse subito Nencki: «L'affermazione di Baeyer che l'indolo 'è un corpo che se ne sta senza analoghi in chimica' non risulta più vera, poiché lo scatolo è uguale in tutto il suo comportamento chimico all'indolo» [63].

Negli anni immediatamente successivi si assiste ad una importante concentrazione di forze intorno a Baumann che, nel 1877, va ad assumere la direzione del laboratorio di chimica fisiologica nel grande istituto berlinese di E. Du Bois-Reymond, dove nel 1878 lo raggiunge, da Berna, Brieger. Ma Baumann sente sicura la presa della chimica strutturale su molti dei composti aromatici presenti negli animali [64] e inizia una collaborazione anche con F. Tiemann (1848-1899), allora assistente di A.W. Hofmann. I risultati non si fanno attendere, in quanto il 1879 fu un anno cruciale per la comprensione della natura dell'indacano dell'urina e

dell'indaco.

Apre la serie dei contributi un lavoro giunto alla redazione della *Zeitschrift fur physiologische Chemie* il 30 gennaio 1879. In esso Brieger descrive dettagliatamente un metodo, già usato da Nencki, per la preparazione biologica dell'indolo. Del fegato di cavallo veniva mescolato con pancreas finemente triturato, il tutto messo in acqua abbondante e tenuto a 36-40 °; se si impediva che l'ambiente diventasse troppo acido e si aggiungeva volta a volta un po' di pancreas, al termine di 6 giorni era stata 'preparata' una notevole quantità di indolo.

Secondo Brieger «il fegato in putrefazione» era «la fonte più a buon mercato e più abbondante per l'ottenimento dell'indolo» [65]. Baumann e Brieger somministrano, in cinque giorni, ad un cane 18 g di indolo così preparato e ottengono un'urina «enormemente ricca di indacano». Essi sono così in grado di caratterizzare la costituzione dell'indacano come sale di potassio di un acido solforico legato come estere ad un indolo idrossilato ($C_8H_6NSO_4K$) (v. formula XXXII*). Questo composto trattato con acido cloridrico libera una nuova sostanza, fino ad allora sconosciuta, che, ossidata, genera l'indaco:

$$2\,(C_8H_6NOH) + O_2 = C_{16}H_{10}N_2O_2 + 2H_2O$$

indossile indaco

L'origine immediata dell'indaco è così finalmente spiegata [66], attraverso l'inattesa comparsa di un nuovo derivato dell'indolo, l'indossile appunto. Alla caratterizzazione di quest'ultimo, e alla costituzione dell'indaco è dedicata la nota che Baumann e Tiemann presentano il 26 maggio alla Società Chimica di Berlino [67]; all'indossile viene assegnata la formula (X) e l'indaco viene descritto con la formula di costituzione (XI) (v. Figura 2). Esso sarebbe quindi un derivato del difenile (XXXIII*), con un ulteriore legame di tipo chinonico fra i due anelli benzenici. I due ricercatori deducono la presenza nell'indossile di un ossidrile sull'anello dalle proprietà fisiologiche dei fenoli, mentre più in generale tutti i loro ragionamenti si richiamano alle indagini in corso nel gruppo di Hofmann e ai dati pubblicati da Baeyer, quali la struttura dell'ossindolo (XIX). Tuttavia Baumann e Tiemann non sono del tutto soddisfatti: «Con la nostra proposta di costituzione dell'indaco, la formazione da esso dell'isatina non può essere subito conciliata, senza ulteriore discussione, in quanto l'isatina non contiene ossigeno nel nucleo benzolico» [68]. In effetti i due Autori tornarono sullo stesso argomento dopo appena quindici giorni, nella successiva riunione della Società.

Il 9 giugno viene affermato che «l'indossile è finora l'unico derivato diretto del benzolo che, con una reazione semplice, può essere trasformato nel modo più facile in indaco», ma la sua struttura è ora notevolmente modificata, con l'ossidrile che appare nella catena laterale. La formula per l'indossile (XII) di Baumann e Tiemann è appoggiata dai due proponenti su quella dell'isatincloruro (XXII) pubblicata da Baeyer l'anno precedente e confermata nel marzo di quello stesso anno 1879 [69]. La riformulazione dell'indossile porta ad una nuova struttura per l'indaco (XIII), dove il ponte chinonico lega ora le due catene laterali; più importante ancora è il dubbio che i due Autori esprimono sul secondo collegamento che porterebbe ad una struttura del tipo difenile, e suggeriscono che ulteriori ricerche potrebbero confermare «se l'indaco è un derivato del difenile (C_6H_5———C_6H_5) o del distirenile (C_6H_5———C_2H_2———C_2H_2———C_6H_5)» [70]. Vedremo fino a che punto Baeyer saprà far tesoro dei suggerimenti dei due colleghi berlinesi, anche sulla spinta del crescente successo delle ricerche coordinate da Baumann [71].

5. Baeyer, la sintesi organica e la struttura dell'indaco (1878-1883)

Nach vielen Bemuhungen ist dies endlich gegluckt. A. Baeyer, 1883

Le *Gesammelte Werke* di Baeyer documentano una caduta di interesse verso l'indaco durata più di sette anni. L'ordinamento degli articoli suggerisce una ripresa nel 1877, collegata alla preparazione dell'indolo da derivati dell'anilina [72]. Per quanto riguarda la teoria è confermaata la posizione orto dei due 'attacchi' della catena laterale, un dato già acquisito nel 1870 [73], così che le prime nuove conoscenze sul problema dell'indaco sono pubblicate da Baeyer solo nel 1878. Fu un ritorno tardo, mentre già parecchi altri Autori si stavano occupando del problema lasciato in sospeso da Kekulé, ma fu anche un ritorno in grande stile che in una lunga, inesausta indagine portò il grande chimico tedesco a determinare in modo definitivo la struttura dell'indaco.

La sintesi dell'ossidolo (XIX) (v. Figura 3) a partire dall'acido o-amminofenilacetico (XXXV*) cancella ogni precedente ipotesi sulla costituzione di questo composto [74]. Baeyer approfitta anche del contributo del suo allievo W. Suida, che ha effettivamente realizzato la sintesi, per lanciare in una nota a piè pagina qualche frecciata a Kekulé, mettendo in dubbio la sua formula per l'isatina (VIII). Tuttavia è proprio questa formula a costituire il riferimento di Baeyer per la prima sintesi

dell'isatina, annunciata poco più di due mesi dopo le osservazioni acidule cui ho accennato. La logica sintetica di Baeyer merita di essere seguita in qualche dettaglio, perché è un esempio delle procedure conoscitive della chimica, in cui il diverso ruolo delle possibilità/impossibilità è tutto giocato sul bancone di laboratorio, e in cui la memoria delle esperienze passate è materializzata nelle sostanze già preparate, e ben conservate. Fino ad allora l'isatina poteva essere ottenuta solo per demolizione ossidativa dell'indaco, è perciò ovvio che la sintesi dell'indaco realizzata attraverso una (confusa) riduzione dell'isatina stessa non apriva, *di per sé*, nessun nuovo orizzonte. Fin dal lontano 1866 Baeyer era in grado di ottenere l'ossindolo dall'isatina, ed ora che sa preparare l'ossidolo (XIX) vuole tornare all'isatina (XX). Per usare le sue stesse parole vuole «ripercorrere in direzione inversa la strada che ha portato dall'isatina all'ossindolo, il che significa trasformare mediante ossidazione il gruppo CH_2 in CO». Ma ogni tentativo era fallito fin quando Baeyer aveva ripreso il nitrosoossindolo (XXI) preparato con Knop nel 1866, lo aveva ridotto ad amminoderivato, ottenendo così un composto facilmente ossidabile a isatina. La soddisfazione del nostro scienziato è grandissima: «Con la preparazione sintetica dell'isatina è ora risolto anche il problema della preparazione artificiale dell'indaco dal catrame, in quanto già da parecchio tempo ho insieme a Emmerling portato (*übergeführt*) l'isatina a indaco» [75].

Ma abbiamo già notato che la reazione che 'portava' l'isatina a indico era opaca, e Baeyer si butta a capofitto a studiarne le modalità. Attraverso una reazione messa a punto da O. Wallach viene preparato un isatincloruro (XXII) [76], la cui composizione è confermata solo l'anno successivo [77]. Contriaramente a quanto abbiamo visto a proposito del gruppo di Baumann, questi risultati non sembrano aprire nessuna nuova prospettiva a Bayer,e una soluzione (provvisoria) ai suoi problemi di sintesi dell'indaco viene da un'altra direzione. Con uno dei suoi tanti allievi [78] Baeyer si era esercitato a 'chiudere' sull'anello benzenico catene contenenti *tre* atomi di carbonio e uno di azoto (gruppo della chinolina (XXXIV*)) invece che le 'solite' catene di due atomi di carbonio più l'azoto (gruppo dell'indolo) [79]. L'esercizio era stato utile per lo studio della proprietà dell'acido o-nitrocinnamico, la nuova sostanza di partenza da 'portare' in indaco [80].

L'articolo che descrive la sintesi dell'indaco a partire dall'acido cinnamico (XXIX*), *via* l'acido o-nitrofenilpropiolico (XXXVI*), ha un andamento retorico 'importante' , degno dell'occasione, e un contenuto a tratti curioso. L'esposizione tecnica è preceduta da un'ampia introduzione storica, densa di citazioni testuali (di testi di Baeyer), come si

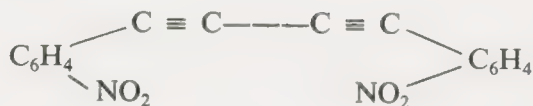
conviene a un contributo che si conclude con l'annuncio che la BASF sta studiando lo sviluppo industriale della sintesi. I tratti curiosi sono dati dall'uso costante della *formula minima* dell'indaco in tutte le reazioni [81]. Si tratta di una specie di *regressione teorica*, che spinge l'Autore a ricordare che fin dal 1868 aveva usato la formula doppia [82]. In realtà Baeyer è in uno stato di forte dubbio: la reazione che porta dall'acido (XXXVI*) all'indaco è fin troppo facile [83], e, dopo aver accennato ad una possibile «considerazione di due o più molecole» di un certo intermedio di reazione, il nostro chimico rinvia la «presentazione di una formula (...) ad un'occasione più favorevole». Baeyer non ignora che il peso molecolare dell'indaco era stato determinato sperimentalmente l'anno prima [84], ma il dato gli sembra indicare solo un limite inferiore: «questo colorante contiene il gruppo su citato [C_8H_5NO] come minimo due volte».

Forse una causa (nemmeno tanto nascosta) delle difficoltà in cui si trovava Baeyer va ricercata nell'accoglienza estremamente dura che aveva riservato alle proposte strutturali di Baumann e Tiemann. In una risposta certo affrettata aveva parlato di «affermazione stupefacente» in riferimento alla qualificazione dell'indossile come unico derivato noto del benzolo che dava indaco con una reazione semplice, e per quanto riguarda la struttura dell'indaco (XIII) aveva scritto: «questa formula contraddice tutti i fatti finora noti dalla chimica dell'indaco» [85]. Un mese dopo Baeyer si era spinto fino a negare l'esistenza stessa dell'indossile, il *pivot* del gioco strutturale di Baumann e Tiemann [86]. La loro risposta era consistita in una lunga argomentazione sperimentale, che non era giunta a isolare l'indossile, e che tuttavia si concludeva con grande fermezza: «Gli attacchi, in parte diretti, in parte indiretti, che il signor Baeyer ha rivolto contro il nostro lavoro, non contengono alcuna obbiezione fattuale, crediamo quindi di non dover dare loro ascolto» [87].

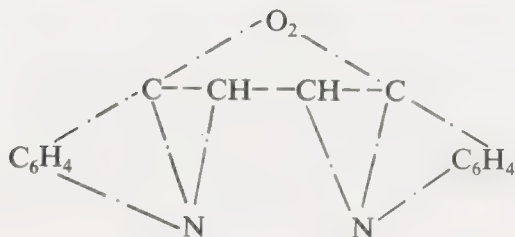
È chiaro che a questo punto la sfida che Baeyer doveva affrontare era duplice: da una parte la BASF premeva per una sintesi più praticabile, dall'altra il chiarimento della struttura dell'indaco era diventato un impegno non più rinviabile. La prima mossa fu preparata a lungo. Nella seduta della Società di Berlino del 25 luglio 1881 viene comunicata una quantità enorme di dati sperimentali, in massima parte basati su sintesi originali; l'indossile, che Baeyer è riuscito ad isolare, è ora al centro delle sue attenzioni e ne viene data una formula (XIV), assai diversa dalla (XII) di Baumann e Tiemann [88]. Il secondo passo (quasi) decisivo viene compiuto cinque mesi dopo, il 12 gennaio 1882 [89].

La costituzione dell'indossile è sempre la (XIV), ma ora Baeyer si spinge a formulare una struttura per l'indaco, ricavato per sintesi dall'o-

dinitrodifenildiacetilene:

$$\begin{array}{ccc} & C \equiv C - - - C \equiv C & \\ C_6H_4 & & C_6H_4 \\ & NO_2 \qquad\qquad NO_2 & \end{array}$$

Questo composto possiede la catena di atomi di carbonio che Baumann e Tiemann avevano posto come alternativa alla loro formula difenilica. I due interlocutori di Baeyer sono qui muti, nel senso che non sono mai citati, e tuttavia sono presenti come è facile dimostrare dalla stessa esposizione, altrimenti inspiegabile, del nostro Autore.

Baeyer descrive la struttura dell'indaco in questo modo:

$$\begin{array}{ccccc} & & O_2 & & \\ & C - - CH - - CH - - C & & & \\ C_6H_4 & & & & C_6H_4 \\ & N & & N & \end{array}$$

poi, misteriosamente, scrive: «La formula dell'indaco così data diviene più comprensibile se si scrive nel seguente modo...», e 'raddrizza' la struttura proponendola secondo la (XV). L'unico senso 'comprensibile' che riesco a trovare in questa argomentazione è il confronto con la (XIII). Ma la ricerca non è ancora terminata, anche perché altre proposte vengono poste sul tavolo [90], e respinte [91]. E finalmente, con un enorme impegno sperimentale e teorico, Baeyer compie il terzo passo, veramente decisivo.

Il brano iniziale della comunicazione (15 agosto 1883) merita di essere tradotto integralmente: «La seguente ricerca è stata intrapresa al fine di determinare nell'indaco la posizione di uno degli atomi di idrogeno che non si trovano nel nucleo benzolico. Dopo molti sforzi finalmente è andata bene, e così ora il posto di ciascun atomo nella molecola di questo colorante è stabilito per via sperimentale» [92]. La posizione che tanto aveva tormentato Baeyer era quella di *un* atomo di idrogeno che, a seconda dei composti del gruppo, sembrava pellegrinare su *ciascuno* dei tre atomi della catena laterale. Dapprima il problema era stato affrontato con i metodi ormai collaudati dalla sintesi di opportuni derivati, del conteggio degli isomeri e dello studio delle loro proprietà chimiche. Il massimo sforzo in questa direzione era stato compiuto quando Baeyer

aveva accettato l'esistenza dell'indossile, e aveva letteralmente posto l'assedio a questa sostanza: non a caso nella sua prima presentazione la (XIV) è stretta in un angolo della pagina dalle formule di costituzione di *sei* altri composti [93]. La presa era tuttavia sfuggita, e Baeyer era stato costretto ad integrare lo studio della reattività chimica con nuovi, potenti strumenti conoscitivi. Il primo era la determinazione degli spettri di assorbimento [94], una tecnica che, unita alla teoria di Witt [95], era diventata una potente procedura in grado di convincere Baeyer che l'indaco era costituito da due soli «gruppi indogeni», e quindi sicuramente non era un polimero come temeva nel 1880. Il secondo nuovo strumento era un'innovazione teorica, che trasformava un insieme di sfuggenti caratteristiche delle sostanze in una precisa proprietà atomico-molecolare.

Baeyer era giunto alla conclusione che proprio i due composti che in tempi diversi avevano pilotato tutta la ricerca sull'indaco, l'isatina e l'indossile, «per diventare membri del gruppo specifico dell'indaco, devono prima trasformarsi in composti isomeri». Questi isomeri erano noti solo in composti più complessi, perché «allo stato libero» l'isatina e l'indossile tornavano alla loro forma originale: «La loro instabilità è da ricondurre alla mobilità degli atomi di idrogeno». Così la (XVI), identica alla (XII) di Baumann e Tiemann, era solo *una* di *due* possibili forme di indossile. La seconda formula, lo *pseudo*indossile (XVII), unita alla (XX), ribattezzata *pseudo*isatina, spiegava la costituzione dell'indaco (XVIII). La ricerca della struttura dell'indaco, che era iniziata nel 1866 da un'entità ipotetica, si concludeva (finalmente!) con la comparsa di due entità in un certo senso *false*.

6. Conclusione: «nell'officina del manifattore»

Dal punto di vista storiografico il tentativo di delineare lo sfondo culturale della chimica ai tempi di Sobrero ha portato ad un risultato interessante: l'influenza notevolissima che hanno avuto le indagini di chimica fisiologica su *tutta* la ricerca di Baeyer. Il fatto è quasi completamente trascurato nelle fonti secondarie che ho potuto consultare, sia a proposito di Baeyer [96], sia a proposito dei chimici fisiologici [97], e credo che varrà la pena di un approfondimento.

Dal punto di vista della storia delle procedure conoscitive dei chimici ho potuto metter in evidenza che l'evento di laboratorio *diventa fatto*, attraverso la costante dialettica con il (mutevole) contesto teorico. Il fatto diventa *fatto collettivo*, e quindi ancora dialettico, a partire dagli anni '60. Il chiarimento della struttura dell'indaco è il risultato della cultura

chimica come veniva vissuta nelle università di lingua tedesca.

Ho tralasciato gli sviluppi industriali del problema dell'indaco, sia perché l'ho già trattato altrove [98], sia perché la BASF dovette impegnarsi con grande mobilitazione di mezzi fino al 1897, prima di riuscire a produrre indaco il cui costo fosse competitivo con quello naturale. Sobrero non si sarebbe stupito di queste gravi difficoltà, aveva infatti scritto: «... nè rari sono i casi di procedimenti con ottimo successo eseguiti nel laboratorio del chimico, i quali quando vennero trasportati nell'officina del manifattore, perdettero quell'aspetto lusinghiero che aveva fatto concepire speranza di buon successo, e si mostrarono inetti a soddisfare alle esigenze dell'arte» [99]. L'andamento ironico della storia, quella degli eventi, ci costringe a constatare che nessuna delle quattro sintesi dell'indaco proposte da Baeyer andò mai in produzione, e che lo scienziato interruppe i suoi rapporti con la BASF nel 1885.

Tabella 1 - **Formule dell'indaco e dell'isatina, 1823-1854**

Autore,data (base atomica)	Indaco, $C_{16}H_{10}N_2O_2$ Formula originale	Formula con C = 12, O = 16	Isatina, $C_8H_5NO_2$ Formula originale	Formula con C = 12, O = 16
Crum, 1823 (C = 6, O = 8)		C_8H_4NO		
Dumas, 1836 (C = 6, O = 16)	$C^{32}H^{10}Az^2O^2$	$C_{16}H_{10}N_2O_2$		
Erdmann, 1840 (C = 6, O = 16)	$C_{32}H_{20}N_4O_3$	$C_{32}H_{20}N_4O_3$		
Laurent, 1841 (C = 6, O = 16)	$C^{32}H^{10}Az^2O^2$	$C_{16}H_{10}N_2O_2$	$C^{32}H^{10}Az^2O^4$	$C_{16}H_{10}N_2O_4$
Erdmann, 1841 (C = 12, O = 16)	$C_{16}H_{10}N_2O_2$	$C_{16}H_{10}N_2O_2$	$C_{16}H_{10}N_2O_4$	$C_{16}H_{10}N_2O_4$
Gerhardt, 1854 (C = 6, O = 8)	$C^{16}H^5NO^2$	C_8H_5NO	$C^{16}H^5NO^4$	$C_8H_5NO_2$

Bibliografia e note

[1] Di Modica G., «Vita e opere di Ascanio Sobrero», *questo fascicolo*, pp. 5-13.

[2] Barrswil C., Sobrero A., *Appendice a tous les traites d'analyse Chimique*, Paris: Fortin, 1843, cit. alla p.vj. Si tratta di un'opera di 547 pagine che Provenzal, forse ingannato dalla modestia del titolo, definì «piccola» (v. G. Provenzal, Profili *bio-bibliografici di chimici italiani*, Roma: Mediterranea, 1940, rif. alla p. 163).

[3] Sobrero A., *Manualē di chimica applicata alle parti*, Torino: Unione Tipografico-Editrice, vol. I, 1851, cit. alla p. XI, sottolineature nel testo.

[4] *Ib.*, cit. alla p. XIII.

[5] *Ib.*, cit. alla p. XI.

[6] Berzelius J.J., Dulong P.L., «Dètermination des proportions de l'eau et de la densité de quelques fluides elastique», *Ann. Chim.* (2) **15** 386-395 (1820); i due Autori danno un valore per la «densità del vapore di carbonio» pari a 38,218 (O = 100).

[7] Una descrizione delle tecniche di analisi elementare organica in uso nella prima metà dell'Ottocento si trova in: (a) J.R. Partington, *A History of Chemistry*, London: MacMillan, vol. IV, 1964, pp. 234-239; la discussione del peso atomico del carbonio è alle pp. 228-231. Per una ricostruzione accurata dello sfondo teorico di questo periodo, e per una ricca bibliografia delle fonti secondarie si può consultare: (b) A. J. Rocke, *Chemical Atomism in the Nineteenth Century. From Dalton to Cannizzaro*, Columbus: Ohio State UP, 1984.

[8] Dumas J.B., Stas J.S., «Recherches sur le véritable poids atomique du carbone», *C.r. Acad. Sci., Paris* **11** 287-289, 991-1008 (1840).

[9] Crum W., «Experiments and Observations on Indigo, and on certain Substances which are produced fron it by Means of Sulphuric Acid», *Ann. Phil.* **21** 81-100 (1823), cit. alla p. 87. Si noti che Crum sta utilizzando gli stessi pesi atomci di T. Thomson (1773-1852) con O = 1, H = 0,125, C = 0,85, N = 1,75, ovvero (ponendo H = 1) O = 8, C = 6, N = 14. Erano valori proposti da Thomson sulla base dell'ipotesi di Prout più che su quella di misure sperimentali ben condotte. Berzelius ne era rimasto inorridito (cfr. rif. (7a), p. 225-226).

[10] Per facilitare la comprensione delle formule esplicitero, nei luoghi opportuni, i valori (arrotondati) dei pesi atomici, o degli equivalenti, adottati dai diversi Autori. Nella Tabella 1 sono comunque raccolte le formule originali e la loro 'traduzione moderna'; si noterà che furono impiegate tre basi atomiche distinte.

[11] DUMAS J., «Sur la Nature de l'Indigo et sur la véritable Composition de quelques Produits auxquels il donne naissance», *Ann. Chim.* (2) **63** 265-272 (1836), cit. alla p. 267.

[12] *Ib.* pag. 270.

[13] WÖHLER F., LIEBIG J., «Untersuchung über das Radikal der Benzoesäure», *Ann. Chem.* **3** 249-287 (1832).

[14] GRAEBE C., *Geschichte der organischen Chemie*, Berlin: Springer, 1920, p. 23.

[15] L'azoto veniva determinato con il metodo di Dumas (1833), giunto praticamente invariato fino ai giorni nostri; Rif. (14), p. 23.

[16] ERDMANN O.L., «Untersuchungen über den Indigo. Erste Abhandlung» *J. prakt. Chem.* **19** 321-362 (1840).

[17] *Ib.*, alle pp. 338 e 348. Questi dati sembravano confermati anche dalle analisi dei corrispondenti bromoderivati (p. 360).

[18] *Ib.*, p. 322.

[19] LAURENT A., «Nouvelle recherches sur l'indigo», *C.r.Acad.Sci., Paris,* **12** 537-539 (1841); qui Laurent usa C=6, O=6.

[20] ERDMANN O.L., «Untersuchungen über den Indigo. Dritte Abhandlung», *J. prakt. Chem.* **24** 1-18 (1841). Erdmann aveva 'trovato' la stessa quantità di idrogeno nei due cloro- e bromo-derivati, mettendo in difficoltà (apparente) la teoria della sostituzione. Il contesto generale del dibattito sulla teoria della sostituzione è descritto in: S.C.Kapoor, «The Origins of Laurent's Organic Classification», Isis **60** 477-527 (1969); una posizione (correttamente) più bilanciata in favore di Berzelius si trova in: J.H.Brooke, «Chlorine Substitution and the Future of Organic Chemistry», Stud.Hist.Phil.Sci. **4** 47-94 (1973).

[21] LAURENT A., «Recherches sur l'indigo», Ann. Chim. (3) **3** 371-383, 462-500 (1841), cit. alla p. 376, sottolineatura mia. Anche a proposito della formazione dell'isatina si era espresso con lo stesso verbo: «*lorsqu'un corps absorbe de l'oxygène...*» (v.p. 375). La formula dell'acido isatinico ci ricorda che le formule per questa classe di composti erano date spesso a meno di una molecole d'acqua, per indicare l'acido come era 'presente' nei sali, e che il peso molecolare degli acidi organici era determinato per via chimica con i sali d'argento (Ag = 108,31x2, valore attuale Ag = 107,88). Così secondo questi Autori le particelle ultime dell'acido isatinico e dell'isatina (da cui deriva) hanno un numero di atomi di carbonio eguale a quello delle particelle ultime dell'indaco.

[22] DUMAS J., «Quatrième mémoire sur le types chimiques», *Ann. Chim.* (3) **2** 204-232 (1841); formula alla p. 225. Vedremo fra poco un primo riconoscimento della natura chimica di questo acido che svolgerà una parte importante nella storia dell'indaco.

[23] *Ib.*, p. 222.

[24] *Ib.*, p. 224.

[25] GERHARDT C., «Recherches sur la classification chimique des substances organique», *Rev. Scient.* **10** 145-218 (1842); equazione alla pag. 214. In quegli anni le equazioni chimiche erano usate da pochi Autori, ma proprio allora Gerhardt stava pubblicando la sua traduzione francese del trattato di chimica organica di Liebig, in cui le equazioni erano usate abbastanza spesso (cfr. Rif. (7a) p. 298). Il nome 'acido nitro-salicilico' è di Gerhardt.

[26] GERHARDT C., *Traité de chimie organique*, vol. III, Paris: Didot, 1854; formule alla p. 520. Il dimezzamento delle formule è dovuto all'assunzione di un peso atomico dell'argento (e di molti altri metalli) metà di quello accettato nel 1842 (cfr. la nota (21)).

[27] FREUD I., *The Study of Chemical Composition*, Cambridge: Cambridge UP, 1904, cap. VII; M.M.Pattison Muir, *A History of Chemical Theories and Laws*, New York: Wiley, 1907, cap. X. Nella seconda opera in particolare è seguita la traccia che porta da Richter a Cannizzaro.

[28] Rif. (7a), p. 507.

[29] FRANKLAND E., «Ueber eine neue Reihe organischer Körper, welche Metalle enthalten», *Ann. Chem.* **85** 329-373 (1853), cit. alla p. 368. Non ho potuto controllare il testo della nota presentata alla Royal Society nel giugno '52, dove Frankland parlava di «potere di combinazione dell'elemento attraente» (V. (a) W.G.Palmer, *A History of the Concept of Valency to 1930*, Cambridge: Cambridge UP, 1965, p. 31). Per una diligente storia del concetto di valenza v. (b) C.A. Russell, *The History of Valency*, Leicester: Leicester UP, 1971.

[30] In un certo punto dello stesso articolo la redazione degli *Annalen* fa notare che Frankland usa un equivalente del mercurio doppio del consueto (200 invece che 100), *ib.* p. 362.

[31] Cfr. DEVOTO G., *Avviamento alla etimologia italiana*, Vicenza: Mondadori, 1979, p. 70.

[32] COUPER A., «Sur une nouvelle théorie chimique», *Ann. Chim.* (3) **53** 469-489 (1858), cit. alla p. 475.

[33] Gli 'atomi doppi' risalivano almeno alla riformulazione dei pesi atomici di Berzelius del 1826; cfr. L.Cerruti, *La mole, Uno studio sulla espistemologia regionale dei chimici*, Torino: CNR, 1984, p. 27.

[34] Cfr. Rif. (29a), p. 48.

[35] Di *Kohlenstoffskelet* aveva già parlato A. Kekulé (1829-1896) in un contributo che aveva preceduto di poco nella pubblicazione quello (indipendente) di Couper, e che portava alle stesse conclusioni appena citate nel mio testo; v. A. Kekulé, «Ueber die Constitution ünd die Metamorphosen der chemischen Verbindungen und uber die chemische Natur des Kohlenstoffs», *Ann. Chem.* **106** 129-159 (1858), rif. alla p. 156.

[36] Cannizzaro S., «Sunto di un corso di filosofia chimica, fatto nella R. Università di Genova», *Nuovo Cimento* **7** 321-366 (1858); cit. alla p. 328.

[37] Anche la storiografia recente ha sanzionato il carattere di 'spartiacque' dell'opera di Cannizzaro; si confronti lo stesso titolo del notevole libro di Rocke (Rif. (7b)) e la raccolta di M.Jo.Nye che ha ristampato la traduzione inglese del Sunto: M.Jo.Nye (ed)., *The Question of the Atom: From the Karlsruhe Congress to the Solvay Conference. 1860-1911*, Los Angeles: Tomash, 1984. Fra le note che ho scritto su Cannizzaro e sul *Sunto* ricordo le più pertinenti al tema del presente contributo: L. Cerruti, «Ricognizione sui confini: chimica e fisica nel 'Sunto' di Cannizzaro», *Atti III Congr. Naz. Storia della Fisica*, Palermo: CNR, 1982, pp. 109-116; Id., «Stanislao Cannizzaro, didatta e riformatore. I. Impegno didattico, riflessione teorica», *Chimica e Industria* **64** 667-673 (1982); Id., «La rìcezione della teoria atomico-molecolare di Cannizzaro negli anni 1860», *Atti IV Congr. Naz. Storia della Fisica*, Milano: CLUED, 1984, pp. 107-112.

[38] Saracino P., Torracca E., Turchi A., *Comportamento chimico e modelli molecolari: la teoria chimica della struttura*, Roma: Laboratorio di didattica delle scienze, 1985; E.Torracca, «Il problema della costituzione delle sostanze organiche nel periodo 1830-1880», in G.Michelon (a cura di), *La formazione scientifica nella scuola secondaria superiore: introduzione alla storia della chimica*, Venezia: Gruppo di didattica delle scienze, 1986, pp. 53-109; Id. «Contenuti educativi delle teorie chimiche classiche», in CIDI (a cura di), *Storicità e attualità della cultura scientifica e insegnamento delle scienze*, Firenze: Marietti-Manzuoli, 1986, pp. 208-232; L.Paoloni, «Il passato delle teorie strutturali nel presente della chimica», *ib.*, pp. 184-207.

[39] Kelulé A., «Sur la constitution des substances aromatiques», *Bull.Soc.Chim.* (n.s.) **3** 98-110 (1865), cit. alle pp. 99 e 100. La base sperimentale della teoria di Kekulé (e delle congetture precedenti) è descritta in: A.J. Rocke, «Hypothesis and Experiment in the Early Development of Kekulé's Benzene Theory», *Ann. Sci.* **42** 355-381 (1985).

[40] KEKULÉ A., «Untersuchungen über aromatische Verbindungen», *Ann.Chem.* **137** 129-196 (1866), cit. alla p, 158.

[41] KNOP C.A., «Reductionsproducte des Isatins», *J. prakt.Chem.* **97** 65-87 (1866).

[42] Knop utilizza la riduzione con amalgama di sodio in soluzione alcalina (*ib.* p. 65) e in soluzione acida (p. 81), e la riduzione con stagno e acido cloridico (p. 83); serie isologa e formula alla p. 86. Gerhardt aveva chiamato isologhe le serie di composti che avevano proprietà simili ma che non erano omologhi, ad es. gli acidi acetico e benzoico (cfr. Rif. (7a), p. 413).

[43] Nei suoi ricordi, scritti molti anni dopo Baeyer confronta le formule strutturali delle serie dell'istina e dell'allossana, ma al momento della proposta di ricerca a Knop (1865) nessuna di esse era nota; cfr. A. Baeyer, «Zur Geschichte der Indigo-Synthese», *Ber.* **33**, Sonderheft, LI-LXX (1900), rif. alla p. LIII.

[44] BAEYER A., KNOP C.A., «Untersuchungen über die Gruppe des Indigblau's», *Ann.Chem.* **140** 1-38 (1866); cit. alla p. 1. Baeyer usa qui il termine *Constitution*; nei suoi scritti, e in quelli degli altri autori di lingua tedesca citati in questo mio articolo, non ho mai trovato il termine *Structur*; cfr. anche i Rif. (35) e (39).

[45] *Ib.*, p. 2. Ho ampiamente riportato questi riferimenti alla fisiologia per descrivere il contesto culturale della ricerca di Baeyer. Su di essi tornerò nella prossima sezione.

[46] *Ib.*, p.8. I numeri romani si riferiscono alle strutture riportate nelle figure 1-3 annesse a questo articolo. La numerazione e la collocazione sono state fatte con il solo criterio di agevolare la 'confrontabilità' delle formule. Nell'Appendice ho raccolto alcune formule 'moderne' per mettere più a suo agio il lettore non-chimico; il richiamo a queste formule è asteriscato.

[47] *Ib.*, cit. alle pp. 5 e 6, sottolineature mie. L'ipotesi di un ossidrile sull'anello era basata sia sulla reattività dei composti studiati, simile in alcuni aspetti a quella del fenolo (XXVI*), sia sull'ottenimento dell'acido nitro-salicilico (XXVIII*) a partire dall'indaco.

[48] BAEYER A., «Ueber die Reduction aromatischer Verbindungen mittelst Zinkstaub», *Ann. Chem.* **140** 295-296 (1866). La distillazione con polvere di zinco era un metodo 'eroico' di riduzione già in uso nella tecnica industriale; fu consigliato a Baeyer da un collega della Gewerbe-Academie, cfr. Rif. (43), p.LIV.

[49] BAEYER A., «Ueber die Reduction des Indigblaus», *Ber.* **1** 17-18 (1868). Fu questa la *prima* comunicazione fatta alla Deutschen Chemischen Gesellschaft.

[50] BAEYER A., EMMERLING A., «Synthese des Indols», *Ber.* **2** 679-682 (1869), cit. alla p. 680. La teoria dei composti chinonici emessa nel 1867 da Graebe si basava

sull'ipotesi di catene del tipo -O-O-; cfr. Rif. (14), p. 326, sgg.

[51] Il riferimento esplicito di Baeyer è alla serie salicilica intesa come *Metareihe* (p.681); cfr. la formula (XXIV*).

[52] KEKULÉ A., «Ueber die Constitution des Isatins, der Isatinsaure und des Indols», *Ber.* **2** 748-749 (1869).

[53] BAEYER A, EMMERLING A., «Reduction des Isatins zu Indigblau», *Ber.* **3** 514-517 (1870).

[54] Parlerò delle scoperte di E. Schunck nella prossima sezione.

[55] SCHUNCK E., *Jahresber.* **8** 659-665 (1855), equazione alla p. 664; la formula attuale dell'indacano è $C_{14}H_{17}NO_6$. Si ricordi che la (XXXI*) *non* era concepibile nel 1855.

[56] SCHUNCK E., *Chem.Central-Blatt*, 1857, 957.

[57] Rif. (14), p. 377.

[58] KOSSEL A., «Eugen Baumann», *Ber.* **30** 3197-3213 (1898). Per una ricostruzione dell'ambiente professionale e istituzionale della chimica fisiologica tedesca v.: R.E.Kohler, *From medical chemistry to biochemistry*, Cambridge UP, 1982, cap. 2.

[59] BAUMANN E., «Ueber gepaarte Schwefelsäuren im Harn», *Arch.ges.Physiol.* **12** 69 (1875).

[60] BAUMANN E., «Ueber Sulfosäuren im Harn», *Ber.* **9** 54-58 (1876).

[61] NENECKI M., «Zur Geschichte des Indols und der Fäulnissprocesse im thierischen Organismus», *Ber.* **9** 299-301 (1876). Nel contesto teorico della nascente batteriologia i *geformte Fermente* descrivono i batteri. Nencki si era occupato a lungo dei processi di ossidazione fisiologica dei composti aromatici, e l'anno precedente era riuscito ad ottenere tracce di indaco trattando con ozono l'indolo in sospensione acquosa: M.Nencki, «Ueber das Indol», *Ber.* **8** 722-729 (1875).

[62] BRIEGER L., «Ueber die fluchtigen Bestandtheile der menschlichen Excremente», *Ber.* **10** 1027-1032 (1877).

[63] NENCKIM., «Zur Kenntniss der Fäulnissprocesse», *Ber.* **10** 1032-1034 (1877). Dalla numerazione delle pagine si vede che questa nota è un eco di quella precedente.

[64] BAUMANN E., «Zur Kenntniss der aromatischen Substanzen des Thierkorpers», *Z. physiol. Chem.* **1** 60-69 (1877). L'articolo apparve sul primo fascicolo della rivista

fondata da Hoppe-Seyler.

[65] BRIEGER L., «Ueber die aromatische Produkte der Fäulniss aus Eiweiss», *Z. physiol. Chem.* **3** 124-148 (1879), cit. alla p. 141; Brieger otteneva fino a 2,5 g di indolo cristallizzato da 10 libbre di fegato.

[66] E. BAUMANN, F. TIEMANN, «Ueber Indoxylschwefelsäure, das Indican des Harns», *Z. physiol. Chem.* **3** 254-259 (1879).

[67] BAUMANN E., TIEMANN F., «Zur Constitution des Indigos», *Ber.* **12** 1089-1104 (1879)

[68] *Ib.*, p. 1103. Questo contributo e quello di Rif. (66) si richiamano l'un l'altro con citazioni incrociate.

[69] Ritroveremo le ricerche di Baeyer nella prossima sezione. Qui notiamo che la formula (XII) nel 1879 per l'indossile è identica, nella sua scrittura, alla (VI) proposta nel 1869 per l'ossindolo.

[70] BAUMANN E., TIEMANN F., «Zur Constitution des Indigos. II. Mittheilung», *Ber.* **12** 1192-1195 (1879). La frase appena citata è l'ultima dell'articolo, quella citata nel mio testo, all'inizio del paragrafo, farà 'infuriare' Baeyer.

[71] Le formule (XII) e (XIII) saranno accolte da Hoppe-Seyler nella sua *Physiologische chemie*, Berlin: Hirschwald, 1881, p. 844; la prefazione del libro è datata maggio 1881.

[72] BAEYER A., *Gesammelte Werke*, Braunschweig: Wieweg, 1905; si tratta di due grossi volumi pubblicati per il 70° compleanno del Maestro; rif. al vol. I, pp. 217-220.

[73] BAEYER rinvia addirittura al suo articolo con Knop del 1866, ma si tratta di una rivendicazione eccessiva; Rif. (72), p. 220.

[74] BAEYER A., «Synthese des Oxindols», *Ber.* **11** 582-584 (1878).

[75] BAEYER A., »Synthese des Isatins und des Indigblaus», *Ber.* **11** 1228-1229 (1878).

[76] BAEYER A., «Synthese des Indigblaus», *Ber.* **11** 1296-1297 (1878).

[77] BAEYER A., «Ueber die Einwirkung des Fünffachchlorphosphors auf Isatin und auf verwandte Substanzen», *Ber.* **12** 456-461 (1879).

[78] Si veda: JOHNSON J.A., «Academic Chemistry in Imperial Germany, *Isis* **76** 500-524 (1985).

[79] Rif. [72], pp. 365-376.

[80] BAEYER A., «Ueber die Beziehungen der Zimmtsäure zu der indigogruppe», *Ber.* **13** 2254-2263 (1880).

[81] Alle pp. 2257, 2261 e 2262.

[82] V. il Rif. [49].

[83] In soluzione alcalina, e addizionato di qualche granello di zucchero d'uva, l'acido in questione dava subito una soluzione blu, già capace di tingere le fibre. Il metodo ricorda quello utilizzato dai chimici a partire dagli anni '40, per procurarsi indaco puro, detto *tino allo zucchero* di Fritzsche; cfr. Rif. [26], p. 518-519.

[84] SOMMARUGA E.V., «Ueber die Moleculargrösse des Indigos», *Ann. Chem.* **195** 302-313 (1879).

[85] BAEYER A., «Untersuchungen über die Gruppe des Indigblaus», *Ber.* **12** 1309-1319 (1879). Le osservazioni citate sono giustapposte in due paginette in fondo all'articolo, giunto alla redazione il 4 luglio: la fretta della contestazione è attestata dal fatto che Baeyer cita la prima nota dei due chimici berlinesi (Rif. 67), ma discute la seconda (Rif. 70).

[86] BAEYER A., «Ueber das Verhalten von Indigweiss zu pyroschwefelsäurem Kali», *Ber.* **12** 1600-1602 (1879). L'articolo era giunto in redazione il 6 agosto.

[87] BAUMANN E., TIEMANN F., «Ueber indigweiss- und indoxylschwefelsäures Kalium», *Ber.* **13** 408-415 (1880); la frase citata è l'ultima del testo.

[88] BAEYER A., «Ueber die Verbindungen der Indigogruppe. Erste Abhandlung», *Ber.* **14** 1741-1746 (1881); formula alla p. 1744.

[89] BAEYER A. «Ueber die Verbindungen der Indigogruppe. Zweite Abhandlung», *Ber.* **15** 50-56 (1882).

[90] LJUBAWIN N., «Zur Uebersicht der Indigogruppe», *Ber.* **15** 247-248 (1882). Ljubawin, un allievo di Bayer ritornato da tempo nella natia russia, aveva anche accettato la formula di struttura dell'indossile proposta da Baumann.

[91] BAEYER A., «Ueber die Verbindungen der Indigogruppe. Dritte Abhandlung», *Ber.* **15** 775-787 (1882). In questo contributo la formula dell'indossile è ancora la (XIV).

[92] BAEYER A., «Ueber die Verbindungen der Indigogruppe. Vierte Abhandlung», *Ber.* **16** 2188-2204 (1883).

[93] Rif. (89), p. 1744.

[94] Gli spettri di assorbimento dell'indaco, in diversi stati di aggregazione erano già stati pubblicati almeno dal 1878: H.W. Vogel, «Ueber die Verschiedenheit der Absortionsspectra eines und desselben Stoffes», *Ber.* **11** 1363-1371 (1878); spettri a p. 1364.

[95] WITT O.N., «Zur Kenntniss des Baues und der Bildung färbender Kohlenstoffverbindungen», *Ber.* **9** 522-527 (1876).

[96] PERKIN W.H., «Baeyer Memorial Lecture», *J. Chem. Soc.* 923, 1520-1546 (nessun cenno alle 'questioni fisiologiche'); F. Henrich, «Adolf von Baeyer (1835-1917)», *J. Chem. Educ.* 7 1231-1248 (1930), (nessun cenno); K. Schmorl, *Adolf von Baeyer, 1835-1917*, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlag, 1952 (ricorda la scoperta dell'indossile, attribuendole solo a Baumann e Tiemann). Ho trovato un resoconto preciso del contributo di Baumann e Tiemann solo nella ricostruzione storica dello stesso Baeyer (Rif. (43), pp. LXVIII-LXIX), che assume qui un tono affettuoso e autocritico.

[97] Per Baumann il contributo di Kossel (Rif. [58]) riporta i fatti dal punto di vista dello «sviluppo della chimica fisiologica»; lo stesso punto di vista prevale in: M. Hahn, «Marcel v. Nencki», *Ber.* **35** 4503-4521 (1902), mentre su L. Brieger ho rintracciato solo poche righe anonime (*Ber.* **52** 166 (1919)).

[98] ANTONIOTTI P., CERRUTI L., REI M., «I Chimici italiani nel contesto europeo, 1870-1900», sezione 1.2.1, V. Ancarani (a cura di) *La scienza accademica nell'Italia post-unitaria*, Milano: Angeli, 1989, pp. 111-190.

[99] Rif. [3], p. XIII.

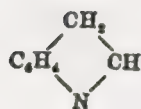
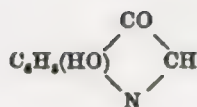
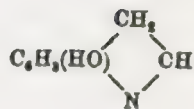
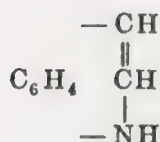
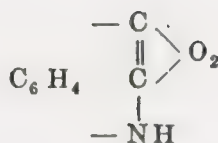
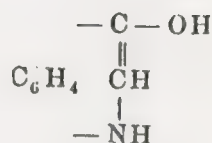
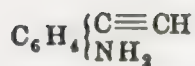
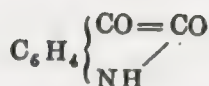
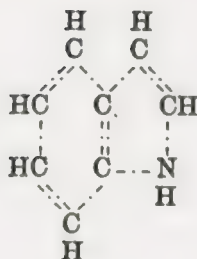



Fig. 1 - I proponenti e le date di pubblicazione delle formule furono: A. Baeyer, 1866: (I), (II), (III); A. Baeyer, 1869: (IV), (V), (VI); A. Kebulé, 1869: (VII), (VIII); A. Baeyer, 1870: (IX).

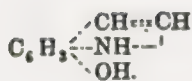
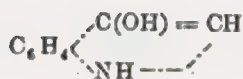
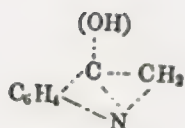
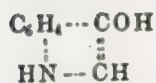
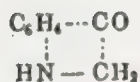
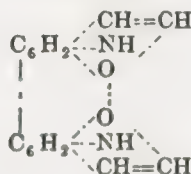
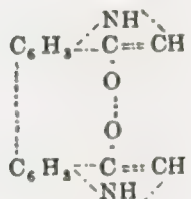
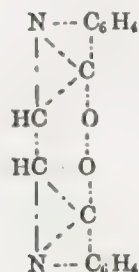
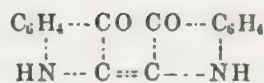



Fig. 2 - I proponenti e le date di pubblicazione delle formule furono: E. Baumann, F. Tiemann, 1879: (X), (XI), (XII), (XIII); A. Baeyer, 1881: (XIV); A. Baeyer, 1882: (XV); A. Baeyer, 1883: (XVI), (XVII), (XVIII).

$C_6H_4 \genfrac{}{}{0pt}{}{\cdots CH_2CO \cdot}{\cdots NH - \cdot -}$ (XIX)

$C_6H_4 \genfrac{}{}{0pt}{}{\cdots COCO \cdot}{\cdots NH - - -}$ (XX)

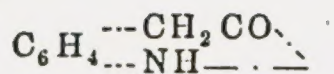
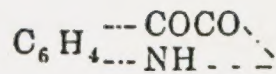
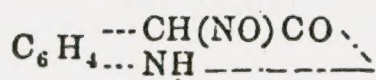
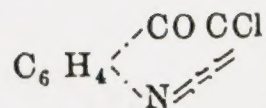
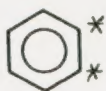
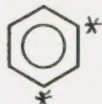
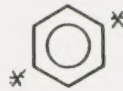
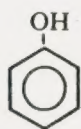
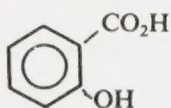
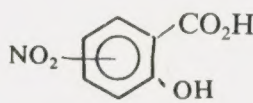
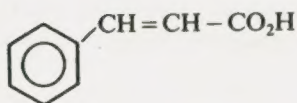
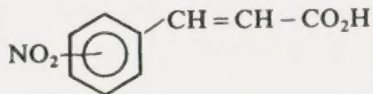
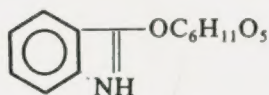
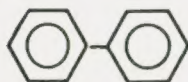
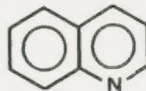
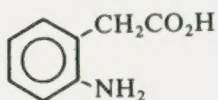
$C_6H_4 \genfrac{}{}{0pt}{}{\cdots CH(NO)CO \cdot}{\cdots NH - - - - -}$ (XXI)

$C_6H_4 \genfrac{}{}{0pt}{}{\cdot CO\,CCl}{\cdot N =}$ (XXII)

Fig. 3 - Formule proposte da A. Baeyer nel 1878: ossindolo (XIX); isatina (XX); nitrosoindolo (XXI); isatincloruro (XXII).

Appendice

Derivati disostituiti del benzene: (XXIII) orto 1,2 — (XXIV) meta 1,3 — (XXV) para 1,4

(XXVI) fenolo

(XXVII) ac. salicilico

(XXVIII) ac. nitrosalicilico

(XXIX) ac. cinnamico

(XXX) ac. nitrocinnamico

(XXXI) indacano

(XXXII) indacano dell'urina

(XXXIII) difenile

(XXXIV) chinolina

(XXXV) ac. orto-amminofenilacetico

(XXXVI) ac. orto-nitrofenilpropriolico

INDICE

Pagine